

## ALZINOVA AB

VD: Kristina Torfgård  
SO: Björn Larsson  
www.alzinova.com

Lista: Nasdaq First North

Bloomberg: ALZ:SS  
Reuters Eikon: ALZ.ST

Aktie, senast: 9,9 kr  
Marknadsvärde: 76 mkr

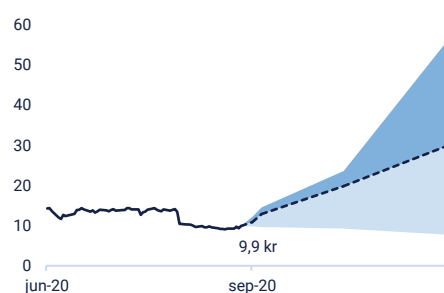
## AKTIEKURSUUTVECKLING



|               | 12M | YTD | 6M   | 1M  |
|---------------|-----|-----|------|-----|
| Avkastning, % | -8  | -31 | 26,6 | -34 |

Källa: Thomas Reuters Eikon

## VÄRDERINGSINTERVALL



|                     | BEAR | BAS  | BULL |
|---------------------|------|------|------|
| Värde, kr per aktie | 7,8  | 29,8 | 55,8 |
| Upp-/nedsida        | -16% | 223% | 505% |

Källa: Carlsquare

## ANALYTIKER

Richard Ramanius  
Associate Equity Analyst

## Unikt alzheimervaccin med miljardpotential

Alzinova utvecklar ett vaccin mot den grupp av ämnen som anses orsaka Alzheimers sjukdom (så kallade oligomerer bestående av amyloid-beta-42). Vaccinet, ALZ-101, ska testas i en fas Ib-studie andra kvartalet 2021 som beräknas ta ungefär ett år. Målet är att där efter hitta en partner.

### Alzheimers och jakten på nya läkemedel

Demenssjukdomar, bland vilka Alzheimers är den vanligaste, är den sista stora sjukdomsgruppen som i stort sett saknar läkemedel som hjälper. De beräknas kosta 1 000 miljarder USD om året, vilket ger en antydning om marknadspotentialen. Sektorn har tidigare plågats av motgångar och nedlagda projekt. En fas III-studie med en antikropp, aducanumab, som antas ha en verkningsmekanism som liknar den som Alzinovas läkemedel bygger på, har nyligen visat på signifikans i ett flertal relevanta effektmått i en fas III-studie. Detta är första gången en fas III-studie för ett sjukdomsmodifierande läkemedel inom Alzheimers har visat lyckade resultat. Efter att ha erhållit en priority review-status väntas besked från FDA i mars 2021. Positiva resultat har även erhållits från en fas II-studie i slutet på 2018 med antikroppen BAN2401 som liknar aducanumab. Detta bådär för ett förbättrat marknadssentiment. Trots framgångarna inom den så kallade amyloid-beta-hypotesen har flera aktier inom området tappat i värde.

Alzinova handlas långt under kursen för den senaste nyemissionen på 22 kronor i december 2018. Detta beror på att fas Ib-studien ursprungligen skulle ha startat i mitten på 2019 men har blivit försenad upprepade gånger. Företaget har visserligen små fasta kostnader, men vi bedömer att det bör leda till ett visst ytterligare kapitalbehov på sikt. Patenten är bolagets kanske största svaghet då de endast sträcker sig till omkring 2029 med möjlighet till förlängning (med högst fem år). Detta begränsar den patentskyddade försäljningstiden. Det är nu viktigt att bolaget tar fram en ny patentstrategi. Nya patent som förlänger skyddet vore en kraftigt värdehöjande händelse. Mycket har skett i bolaget under det senaste året. En ny ledningsgrupp med ny VD samt en till stor del ny styrelse med omfattande erfarenhet har rekryterats under 2019-2020. Tanken är att dessa skall leda bolaget genom den kliniska studien till och med ett avtal med en större aktör.

I ett basscenario beräknas ett värde per aktie till 29,8 kronor i nuläget. Våra Bear- och Bull-scenarion bygger på olika möjliga framtida händelseutvecklingar i bolaget och beräknas till 7,8 respektive 55,8 kronor.

### Nyckeltal (MSEK)

|                       | 2018  | 2019  | 2020P | 2021P | 2022P | 2023P |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Nettoomsättning       | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 380,0 |
| Totala intäkter       | 9,4   | 6,8   | 14,3  | 14,4  | 4,5   | 380,0 |
| Rörelseresultat       | -4,2  | -6,2  | -5,0  | -5,6  | -4,5  | 376,0 |
| Just. Rörelseresultat | -13,5 | -13,0 | -19,4 | -20,0 | -9,0  | 376,0 |
| Resultat efter skatt  | -4,2  | -6,2  | -5,0  | -5,6  | -4,5  | 322,4 |
| Kassa och bank        | 42,4  | 33,7  | 15,9  | 10,9  | 1,9   | 324,4 |

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

## Innehållsförteckning

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Investment case .....          | 3  |
| Bolagsbeskrivning .....        | 9  |
| Indikation och teknologi ..... | 11 |
| Marknad .....                  | 17 |
| Antaganden.....                | 22 |
| Värdering.....                 | 28 |
| Räkenskaper .....              | 31 |
| Friskrivning.....              | 33 |

## Investment case

Alzinovas kandidater ALZ-101 och ALZ-201 är specifika mot de molekyler som antas orsaka Alzheimers sjukdom. Detta är ett stort område i behov av ett sjukdomsmodifierande (botande) behandlingsalternativ. Projektportföljens huvudkandidat är ALZ-101, ett vaccin med potential att behandla större patientgrupper i ett tidigt skede innan sjukdomen bryter ut. Bolaget har också en möjlighet att vara först ut på den enorma marknaden för preklinisk Alzheimers, det vill säga att behandla patienten innan denne märker av symptom, vilket kan vara tio år innan klinisk Alzheimers utvecklas. Antikroppar under utveckling är i första hand avsedda för att användas vid behandling av tidig Alzheimers, MCI (mild cognitive impairment). Att komma in i den tidigare fasen, preklinisk Alzheimers, utgör en enorm potential men ligger samtidigt några år framåt i tiden. Detta eftersom diagnostiska metoder för att hitta rätt patienter saknas, men de är under utveckling. Alzinovas aktie är något pressad och värderas i dag under summan av de investeringar som har gjorts i bolaget. Marknaden har heller ännu inte diskonterat in de banbrytande resultaten med aducanumab. Genom att riskjustera nuvärdet av framtida förväntade kassaflöden från bolagets projekt beräknas ett värde om 29,8 kronor per aktie.

## Två kandidater i pipeline

Alzinova har två utvecklingsprojekt i pipeline för behandling av demenssjukdomen Alzheimers. ALZ-101 är ett terapeutiskt vaccin och ALZ-201 är en murin monoklonal antikropp; båda bygger på Alzinovas patenterade AβCC-teknologi.

### Utvecklingsprojekt

| Projektnamn | Indikation         | Preklinik | Fas I | Fas II | Fas III | Registrering |
|-------------|--------------------|-----------|-------|--------|---------|--------------|
| ALZ-101     | Alzheimers sjukdom |           |       |        |         |              |
| ALZ-201     | Alzheimers sjukdom |           |       |        |         |              |

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare

Projekten befinner sig i en sen respektive tidig preklinisk fas. ALZ-201 är för närvarande inte finansierad för en fortsatt utveckling. Vi förväntar oss att ALZ-101 skulle kunna utvecklas fram till ett marknadsgodkännande 2029 enligt planen nedan.

### Förväntad utvecklingsplan ALZ-101

|              | 2020 |    | 2021 |    | 2022 |    | 2023 |    | 2024 |    | 2025 |    | 2026 |    | 2027 |    | 2028 |  |
|--------------|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|----|------|--|
|              | H2   | H1 | H2   | H1 | H2   | H1 | H2   | H1 | H2   | H1 | H2   | H1 | H2   | H1 | H2   | H1 | H2   |  |
| Preklinik    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |  |
| Fas 1        |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |  |
| Fas 2        |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |  |
| Fas 3        |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |  |
| Registrering |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |    |      |  |

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare

Den av bolaget utvecklade och patenterade plattformsteknologin, AβCC, ändrar på bindningen i molekylen Aβ-42. Aβ-42 är en naturligt förekommande restprodukt från ett protein i kroppen. Aβ-hypotesen säger att Aβ ligger bakom demenssjukdomen Alzheimers. De senaste 15 åren har man lyckats precisera detta ytterligare. Alzinova grundar sin forskning enligt hypotesen att det är varianten Aβ-42, som är 42 aminosyror lång, som orsakar Alzheimers när den klumpar ihop sig till oligomerer. Det är alltså molekyler som består av flera Aβ-42 som format ett komplex.

Aβ-42-oligomerer är instabila och svåra att hitta. AβCC ändrar på bindningen i Aβ-42 vilket gör att stabila molekyler av oligomer-Aβ-42 bildas. Dessa kan sedan användas för att skapa antikroppar (ALZ-201), alternativt kan de användas som ett vaccin (ALZ-101). Alzinova anser att deras lösning är den högst möjligt specifika eftersom den riktar sig mot just och endast den molekyl som tros orsaka sjukdomen. Aβ-42-oligomerer bildar större

| Aβ står för amyloid-beta.

molekyler i form av kedjor (fibriller) som i slutändan bildar de plack i hjärnan som kännetecknar Alzheimers sjukdom. Dessa större molekyler anses inte vara skadliga för nervceller.

De flesta konkurrenter binder även delvis till fibriller som består av A $\beta$ -42-molekyler. De konkurrenter som kommit längst har tagit fram antikroppar som måste doseras en till två gånger i månaden på sjukhus. Ett vaccin såsom ALZ-101 gör att kroppen själv börjar tillverka antikroppar och behöver ges ungefär en gång om året. Detta gör att sjukdomen kan bekämpas från ett tidigt stadie då patienten ännu inte utvecklat symptom (exempelvis i 60-årsåldern),

## Paradigmskifte på gång

Alzheimers är den sista stora sjukdomen där det fortfarande saknas effektiva läkemedel. Det senaste nya läkemedlet, Memantin, godkändes år 2003. Det finns även tre kolinesterashämmare på marknaden, samtliga som generika. År 2014 godkändes Namzaric som är en blandning av Memantin och en kolinesterashämmare. Det dessa läkemedel har gemensamt är att de inte påverkar sjukdomen utan endast symptomen. Förenklat aktiveras istället hjärnan, vilket tillfälligt kompenserar för celldöden som orsakas av Alzheimers. Efter några månader eller ett halvår försvinner dock effekten och sjukdomen fortskrider i samma takt som tidigare. Det finns inga sjukdomsmodifierande läkemedel som bekämpar orsaken till sjukdomen.

Stora saker tycks emellertid vara på väg att hända. Biogen meddelade den 22 oktober 2019 att de kommer att ansöka om godkännande för antikroppen aducanumab efter att en andra analys av data visat på signifikanta förbättringar hos alzheimersjuka som behandlats med läkemedlet i en fas III-studie under 18 månader. Tidigare har antikroppen BAN2401, som utvecklas av Eisai i partnerskap med Biogen och ursprungligen utvecklades av BioArctic, i en fas II-studie visat på en signifikant förbättring för alzheimersjuka. BAN2401 har nu gått vidare till två fas III-studier.

De resultat som redovisades i samband med två fas III-studier av aducanumab i början på december 2019 får anses utgöra ett paradigmskifte inom alzheimerforskning. Detta är första gången som ett sjukdomsmodifierande läkemedel visat på signifikans i en kontrollerad studie. Vi anser att sannolikheten att aducanumab kommer att godkännas överstiger 50%. Aducanumab riktar sig mot aggregerade former av A $\beta$ , däribland A $\beta$ 42-oligomerer. Aducanumabs framgångar är således klart positiva även för andra läkemedelskandidater som bygger på A $\beta$ -hypotesen, likt Alzinovas ALZ-201 och ALZ-101.

Aducanumab utgör ett paradigmskifte inom alzheimerforskning. Det öppnar dörrar för liknande läkemedelskandidater, likt Alzinovas ALZ-201 och ALZ-101.

## En stor marknad där Alzinova kan ta en unik position

Marknaden för Alzinovas kandidater är ovanligt stor på grund av brist på framgång i tidigare forskning liksom brist på investeringar för att utveckla nya läkemedel inom segmentet. Uppskattningsvis lever mer än 50 miljoner personer världen över med demens idag, av vilka två tredjedelar beror på Alzheimers sjukdom. Prognosen är att antalet personer med denna diagnos kommer att tredubblas till år 2050. Kostnaden för sjukdomen uppskattas ligga på omkring 1 000 miljarder USD år 2018 (*ADI, World Alzheimer Report 2015*).

50 miljoner personer lever med Alzheimers sjukdom. Kostnaden för sjukdomen bedöms ligga kring 1 000 miljarder USD år 2018.

Samtidigt kommer aducanumab, om den godkänns, knappast helt bota sjukdomen. Den kommer därför att bereda väg för mer effektiva läkemedel, vilket åter kommer att göra området attraktivt för läkemedelsutveckling. På denna marknad är Alzinova relativt unika med sitt vaccin som inte direkt konkurrerar med antikroppar. Såvitt vi känner till finns det inga andra oligomerspecifika vacciner under utveckling, däremot ett flertal antikroppar. Ett vaccin kan användas i en ännu tidigare sjukdomsfas än antikroppar. Detta då symptom saknas med avseende på beteenden och kognition men då det däremot finns en sjuklig förändring i hjärnan som kan avslöjas genom biomarkörer. Det är mått på olika molekyler som är starkt kopplade till sjukdomen. Utveckling av diagnostiska verktyg pågår men befinner sig förmodligen endast i sin linda.

## Lista med utvalda konkurrerande utvecklingsprojekt

| Projektnamn | Bolag    | Preklinik | Fas I | Fas II | Fas III | NDA | Nästa besked |
|-------------|----------|-----------|-------|--------|---------|-----|--------------|
| Aducanumab  | Biogen   |           |       |        |         |     | Q1, 2021     |
| BAN-2401    | Eisai    |           |       |        |         |     | H2, 2022     |
| ALZ-101     | Alzinova |           |       |        |         |     | H1, 2021     |

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare

Trots att Alzheimers är ett enormt stort sjukdomsområde med en teoretisk försäljningspotential i nivå med cancermarknaden, så finns det få forskningsprojekt igång. Enligt en genomgång från 2014 fanns det enbart 110 kliniska studier i Alzheimers i klinisk fas I, II eller III, medan det inom cancer fanns över tusen. Skälet till detta är enligt samma artikel att enbart 0,4 procent av alla läkemedelsprojekt inom Alzheimers under tidigare år lett till godkända läkemedel, vilket gör förhållandet mellan risk och belöning oattraktiv (*Cummings et al.: Alzheimer's disease drug development pipeline: few candidates, frequent failures. Alzheimer's Research & Therapy 2014, 6:37*). En liknande undersökning från 2019 visade på liknande statistik: 132 läkemedelskandidater befann sig i kliniska prövningar inom Alzheimers (*J. Cummings et al. / Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 5 (2019) 272-293*).

Grovt uppskattas ett av tio läkemedel inom alla typer av sjukdomar som påbörjar kliniska studier gå hela vägen till ett godkännande. Inom cancerterapi pågår i storleksordningen 1 000 kliniska program, det vill säga tio gånger mer än för Alzheimers. Av dessa 1 000 kliniska program talar statistiken för att utfallet kommer att bli högst 100 godkända läkemedel. Om vi antar att ett genombrott uppstår inom Alzheimers och andelen lyckade projekt dramatiskt ökar till 10 procent av alla påbörjade studier så kommer det om 5-10 år ändå endast att finnas högst tio nya godkända läkemedel på marknaden. Kostnaden för Alzheimers kommer vid detta tillfälle att vida överstiga 1 000 miljarder USD per år globalt. Skulle läkemedel endast erövra 5 procent av den marknaden så kan var och ett av dessa tio läkemedel bli multiblockbusters med en försäljning på runt 10 miljarder USD per år. Definitionen på engelskans blockbuster-läkemedel är försäljning på 1 miljard USD per år. Det tar lång tid att utveckla nya molekyler, så de ganska få kandidater med Aβ som mål som befinner sig i en klinisk fas bör vara attraktiva uppköpskandidater för större läkemedelsföretag som vill vara med på en ny stor marknad.

ALZ-101 har vad vi vill kalla för "multiblockbuster"-potential (en försäljning på över 10 miljarder USD per år).

## Låg värdering trots banbrytande resultat

Sentimentet inom Alzheimers får betraktas som något blandat i nuläget, svagt för bolagen i tidig fas och positivt för dem i en senare fas. Alzecure som noterades i november 2018 värderades under ungefär ett års tid under sin kassa. Kursen har återhämtat sig sedan dess men ligger fortfarande under noteringkursen. Även Alzinova ligger under nivån för nyemissionen år 2018 (22 kronor per aktie). Kursen för kanadensiska ProMIS som befinner sig i samma fas som Alzinova med en antikropp mot oligomerer har också sjunkit sedan toppnoteringen 2018. Detta kan tyckas paradoxalt mot bakgrund av de banbrytande resultaten med aducanumab. Det bör utgöra en möjlighet att investera billigt innan marknaden har hunnit absorbera de positiva nyheter som kommunicerats. BioArctic däremot, som är ett något större bolag, har återhämtat sig efter ett fall till följd av avbrytandet av aducanumab. Även de internationella storbolagen Biogen och Eisai som står bakom aducanumab har återhämtat sig.

Marknaden har ännu inte absorberat de banbrytande resultaten med Aducanumab.

Det som kommer att avgöra Alzinovas värde på ett till två års sikt är utfallet av fas Ib med vaccinet ALZ-101 samt aducanumabs ansökan om försäljningstillstånd och BAN2401s fas III-studie. Om dessa två sistnämnda skulle nå framgång bör det bli ett ytterligare ökat intresse för alzheimerläkemedel inom amyloid-beta. Intressanta data från Alzinovas fas Ib-studie, som utöver säkerhet även kommer att mäta biomarkörer, bör i detta fall leda till ett större intresse från investerare. Ett partneravtal vore därför inte orealistiskt under förutsättning att en patentstrategi formuleras och genomförs. Att nya patent som förlänger den patentskyddade försäljningstiden erhålls kommer också att vara ytterst viktigt för att framtida förhandlingar ska lyckas. En fas II-studie i bolagets egen regi skulle enligt tidigare VD

kosta omkring 250 miljoner kronor. Det bör vara möjligt att hitta investerare både i Sverige och utomlands som kan finansiera detta vid positiva fas I-resultat givet att IP-skyddet kan stärkas. Om däremot aducanumab och BAN2401 mot förmodan skulle misslyckas kommer Alzinova att stå på egna ben och marknadssentimentet kommer då inte att vara lika positivt, varför intresse från investerare säkert kommer att vara mindre.

## Rekordstora licensavtal

Roche betalade 120 mUSD i juli 2020 till belgiska UCB för de globala rättigheterna till deras anti-Tau-antikropp UCB0107 inom Alzheimers. Det sammanlagda värdet på milstensbetalningarna uppgår till 2 miljarder USD om substansen når marknaden och uppnår vissa villkor. UCB0107 befinner sig i klinisk fas I.

Under 2018 ingick Eli Lilly ett liknande avtal med AC Immune om en licens på ACI-3024 som är en småmolekyl mot Tau. Kontantbetalningen, likvida medel jämte en investering i bolaget, uppgick till omkring 130 mUSD. Det sammanlagda värdet uppgick till 1,9 miljarder USD. Projektet befann sig då i en preklinisk fas.

Vi räknar inte med ett avtal av denna dignitet i våra prognoser för bolaget. Däremot visar dessa avtal på vilka potentiella värden det finns inom området. Möjligheten till ett sådant avtal under vissa omständigheter (bland annat skulle ett förbättrat IP-skydd krävas) utgör en uppsida i förhållande till vår värdering.

Utöver Aβ tros även tau-proteinet vara inblandat i uppkomsten av Alzheimers. Tau är en grupp av proteiner som är medverkar till stabiliseringen av mikrotubuli, som är en del av cellens "skelett", i nervceller. När tau-proteiner hyperfosforileras bildas större aggregat/fibriller, benämnda neurofibrillära nystan, som är giftiga för nervceller.

IP står för intellectual property. Inom läkemedelsutveckling omfattar detta patent (inklusive SPC) och dataexklusivitet.

## Risker

Utöver en något begränsad kassa, vilket är ganska vanligt för svenska börsnoterade bioteknikföretag i preklinisk fas, är Alzinovas största svaghet förmodligen de korta patenttiderna, fram till år 2029 för vaccinet ALZ-101 och 2031 för antikroppen ALZ-201. Konkurrenterna Aducanumab och BAN2401 befinner sig i en sen klinisk utveckling, där deras patent sträcker sig till omkring 2027. Aducanumabs fas 3 inleddes år 2015 och tog runt fyra år att genomföra, trots att den avbröts i förtid. Om Alzinova behöver göra lika omfattande studier kommer läkemedlet inte att ha många patentskyddade år kvar av försäljning, även om patentet skulle förlängas med 5 år. Detta gör projektet extra sårbart för förseningar.

Kassan är begränsad och kort patentskydd ger ett begränsat utrymme för förseningar

Värdet av ett läkemedel definieras i stor utsträckning av dess patentskyddade försäljningstid. Alzinovas patent på ALZ-101 beräknas gå ut ungefär samtidigt som läkemedlet når marknaden. Det är möjligt att förlänga patent med upp till fem år, men det är inte garanterat. Det korta tidsutrymmet för patentskydd gör Alzinova extra sårbart mot förseningar, vilket delvis skulle kunna kompenseras av accelererade regulatoriska program från FDA och EMA. I Alzinovas fall är det potentiella värdet av ett förlängt patentskydd mycket stort. Om ett nytt patent kunde utfärdas till exempel i år skulle patentet sträcka sig till 2040, vilket skulle kunna ge elva års patentskyddad försäljning. Detta vore en stor värdehöjare för bolaget. Vid licensavtal betalas royalties endast för den period som täcks av patent. Värdet på ett sådant skulle därmed öka drastiskt. En förutsättning för att ALZ-101 skall bli ett kommersiellt framgångsrikt projekt är således att en patentstrategi upprättas av bolaget och genomförs med framgång.

ALZ-101 är ett vaccin. Det finns vissa ytterligare risker med vacciner jämfört med antikroppar. Dels måste vaccinet skapa en immunologisk reaktion mot dess aktiva komponent, dels kan oväntade immunologiska reaktioner ske som är skadliga för kroppen. En fördel är att immunsvaret är polyklonalt till skillnad från läkemedelsbehandlingar med monoklonala antikroppar som tillverkas i laboratorier. Ett polyklonalt svar innebär att flera typer av antikroppar skapas mot en främmande molekyl; detta innebär en större variation i antikroppar och en bättre robusthet. Tillverkningen av ALZ-101 har dessutom visat sig vara komplicerad. Bolaget har varit tvunget att byta leverantör då den första tillverkaren inte uppnådde tillräcklig renhet. De senaste leveranserna har haft en bättre kvalitet. Emellertid har arbetet med att analysera materialet försenats vilket lett till ytterligare förseningar. Sammantaget har problemen med tillverkning lett till en försening av projektet med omkring två år. Att det går att tillverka batcher av ALZ-101 i tillräckligt (tekniskt) god kvalitet är därmed ännu inte bevisat enligt oss. Detta är den största risken i bolaget på kort sikt. Kan analysen

En monoklonal antikropp skapas från en klonad cell som producerar en unik antikropp mot ett visst epitop (mål). Kroppens naturliga immunsystem ger polyklonala svar vid infektioner, vilket innebär att flera olika typer av antikroppar bildas.

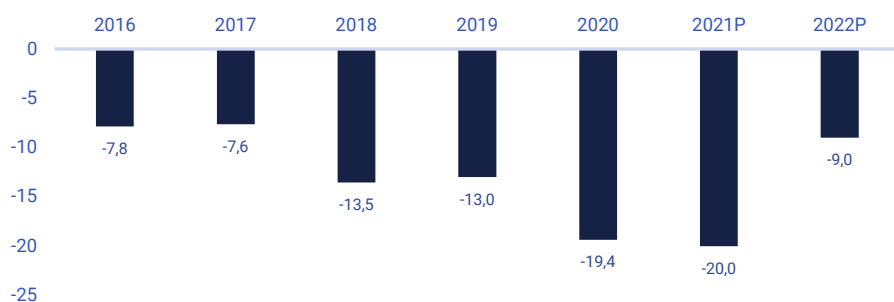
En teknologisk batch av icke-GMP-material har tillverkats. För att klassas som GMP (good manufacturing practice) behöver en batch tillverkas i godkända lokaler samt ha rätt dokumentation.

framgångsrikt genomföras så kan den sista fasen, GMP-tillverkning, slutföras och den prekliniska fasen därmed avslutas.

## Kostnader och finansiell utveckling

Bolaget har historiskt haft förhållandevis låga kostnader. De började öka under första kvartalet 2020 i samband med beställningar av GMP-tillverkade doser av läkemedlet som skall användas i prövningen samt tidiga steg inför själva prövningen (studiedesign med mera). Vi spår att det justerade EBIT-resultatet (det vill säga rörelseresultatet plus aktiverade kostnader) kommer att överstiga minus 20 miljoner kronor per år för de kommande två åren. Det är upp från minus 13 respektive minus 13,5 för föregående år:

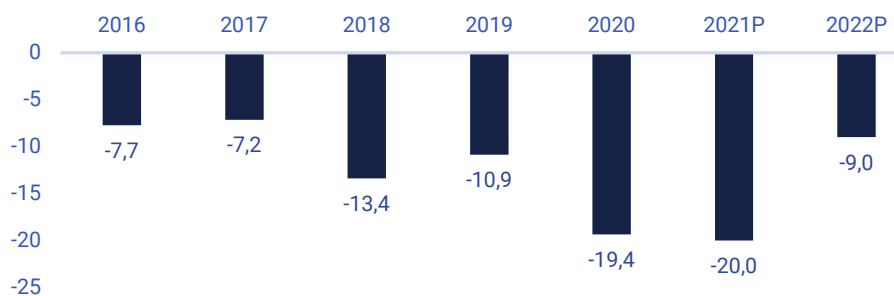
### Justerat rörelseresultat, utfall och prognos (MSEK)



Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser.

Operativt kassaflöde följer i stort sett EBIT (rörelseresultat efter avskrivningar). Kassan låg vid slutet av andra kvartalet 2020 på omkring 22 miljoner kronor. Det kommer enligt vår prognos att räcka en bit in på 2021.

### Kassaflöde, utfall och prognos (MSEK)

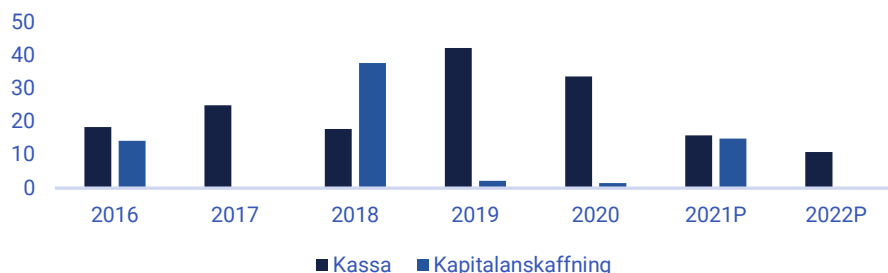


Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser

Bolaget tog in 14 miljoner kronor netto 2016, 38 miljoner kronor netto 2018 samt 2,2 miljoner kronor netto 2019 (teckningsoptioner sistnämnda år). Vår bedömning är att bolaget behöver ta in 15 miljoner under senare delen av 2021. Den nuvarande kassan bör räcka för att slutföra den kliniska fas-I studien, men ej för att täcka alla kringkostnader under tiden för denna samt administrativa och övriga utgifter efter studiens avslutande. Vi bedömer att en exit i form av ett licensavtal skulle kunna ske kring årsskiftet 2022/2023. En fas II-studie i egen regi skulle kräva en kapitalanskaffning av en helt annan storleksnivå och är inte något vi tar med i våra prognoser i detta skede.



## Kassa (MSEK)



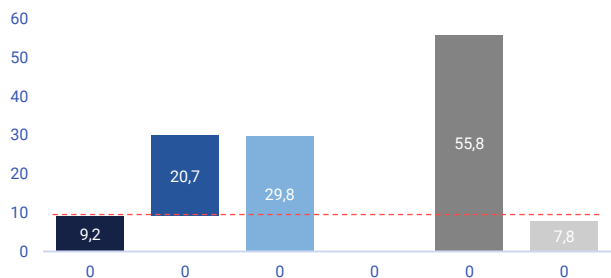
Källa: Bolagsinformation och Carlsquare prognoser. Carlsquare har dragit av prognosticerade licensbet. för 2022.

Bolagets ursprungliga plan var att påbörja en klinisk fas Ib-studie under 2019. På grund av flera förseningar har detta skjutits fram med ungefär två år till årsskiftet andra kvartalet 2021. Nyemissionen under 2018 var tänkt att finansiera studien. Vi bedömer att förseningen kan ha kostat bolaget i storleksordningen 15 miljoner kronor eller mer (jämför kassaflödet under 2019 som hade kunnat undvikits om studien startat direkt). Utöver detta kommer bolaget att behöva pengar för att driva vidare projektet mot fas II samt för att följa upp fas I-studien om studien skulle falla väl ut innan projektet tas över av en licensstagare.

## Motiverat värde om 29,8 kronor i basscenariot

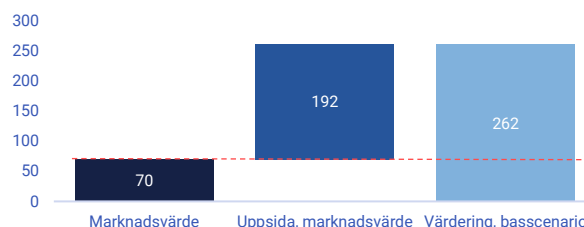
För att beräkna ett motiverat värde i ett basscenario har vi diskonterat framtida förväntade kassaflöden i vår riskjusterade DCF-modell. Vi har använt en diskonteringsränta om 19,4 procent för att nuvärdesberäkna kassaflöden under den prognostiserade perioden 2020-2034. Genom denna metod beräknas ett motiverat värde per aktie i ett basscenario om 29,8 kronor.

### Visualisering motiverat värde per aktie, basscenario (kr)



Källa: Carlsquare prognoser

### Visualisering marknadsvärde, basscenario (MSEK)



Källa: Carlsquare prognoser

## Bull-scenario och Bear-scenario

Våra Bull-och Bear-scenarion är framåtriktade och baseras på möjliga framtida utvecklingar i bolaget. För att beräkna ett motiverat värde i ett mer optimistisk Bull-scenario antar vi att den prekliniska fasen lyckas, att en kapitalinförskaffning på 10 miljoner kronor istället för 15 miljoner genomförs samtidigt som vi justerar upp sannolikheten något för fas I. Detta leder till ett värde på 55,8 kronor per aktie.

För att beräkna ett motiverat värde i ett mer återhållsamt Bear-scenario har vi istället antagit att bolaget blir försenat med ytterligare ett halvår, måste göra en kapitalinförskaffning på 25 miljoner kronor istället för 15 miljoner samtidigt som vi justerar ned sannolikheten för den prekliniska fasen till 33 procent på grund av de upprepade förseningarna. Vi räknar med en uppförande på 10 MUSD istället för 40. Detta leder till ett värde på 7,8 kronor per aktie.



## Bolagsbeskrivning

Baserat på mångårig forskning grundades Alzinova år 2011. Alzinova har ett aktivt och ett inaktivt projekt inom Alzheimers baserat på den patenterade teknologin A $\beta$ CC. Det aktiva projektet, ALZ-101, är ett vaccin som står inför en fas Ib-studie. Sedan start har bolaget tagit in cirka 96 miljoner kronor. Aktien handlas sedan i början av 2019 på Nasdaq First North.

## Företagshistoria

Nya läkemedel har i allmänhet sitt ursprung i två olika typer av verksamhet: (grund-)forskning samt vinstdrivande läkemedelsbolag. Alzinova är ett resultat av forskning inom Alzheimers sjukdom på Göteborgs universitet utförd av professor Torleif Härd och doktor Anders Sandberg år 2007/2008. Teknologin som de uppfann döptes till A $\beta$ CC. Den möjliggör skapandet av mål-molekyler mot de oligomera (det vill säga sammanklumpade) former av proteinfragmentet A $\beta$ -42 som samlas i hjärnan och anses ge upphov till Alzheimers. De sökte patent för sina upptäckter och förde över dessa i bolaget MIVAC Development AB. Fler patent söktes senare och alla patentfamiljer och ansökningar fördes över till Alzinova när bolaget skapades år 2011. Av detta skäl är Torleif Härd och Anders Sandberg två av de större aktieägarna i Alzinova. De har även publicerat resultaten av sin forskning i vetenskapliga tidskrifter.

Alzinova grundades 2011 och bygger på flerårig forskning vid Göteborgs universitet ledd av professor Torleif Härd och doktor Anders Sandberg

2015 noterades Alzinova på Spotlight i samband med en nyemission samtidigt som den första VD:n Per Wester anställdes. Därefter har samtliga steg i den prekliniska utvecklingen genomförts med lyckade resultat. En något större nyemission på 45,1 miljoner kronor genomfördes i slutet på 2018 för att finansiera en kommande kliniska fas I-studie. Företaget bytte därefter lista till den större och mer likvida First North i början på 2019.

Bolaget har sedan start till dagens datum tagit in cirka SEK 96 miljoner kronor.

I mitten på 2019 meddelade bolaget att tillverkningen av läkemedelssubstansen hade försenats. På grund av problem med leverantören byttes denna under året till schweiziska Bachem. Fas I beräknas därmed att påbörjas kring årsskiftet 2021. Det är en försening med ungefär ett och ett halvt år jämfört med den ursprungliga planen som meddelats i emissionsprospektet 2018.

Under de första åren på Spotlight hade bolaget endast en VD och forskningschef i ledningsgruppen. Under 2019 utökades denna med en medicinsk chef, Anders Bylock. Under 2020 fick bolaget en ny VD, Kristina Torfgård samt CFO, Håkan Skogström.

### Tidigare kapitalanskaffningar

|                                              |      |
|----------------------------------------------|------|
| Tidigare investeringar inkl. forskningsmedel | ~15  |
| Riktad emission 25 juli 2015                 | 5    |
| Börsintroduktion                             | 16,7 |
| To1 25 november 2016                         | 14,2 |
| Ny samt riktad emission 16 november 2018     | 45,1 |
| Summa (före emissionskostnader)              | 96   |

Källa: Bolagsinformation

Det går att jämföra börsvärdet på Alzinova med pengarna som tagits in. De som varit med från början och deltagit i alla emissioner har hittills haft en negativ avkastning på sin investering. Börsvärdet är lågt i förhållande till de pengar som investerats i projekten.

### Ledning, styrelse och största ägare

Bolaget är av virtuell karaktär och har därmed få anställda. Bolaget nyttjar istället tjänster på konsultbasis, vilket är typiskt för mindre bioteknikföretag. De som drivit bolaget under de första åren på börsen är tidigare VD Per Wester tillsammans med en av medgrundarna, Anders Sandberg, som är forskningschef. Sedan 2019 har en helt ny ledningsgrupp skapats bestående av fem personer med lång relevant erfarenhet:

Kristina Torfgård är ny vd sedan december 2019.

## Ledning



**Kristina Torfgård** är VD sedan 2019. Hon har 25 års erfarenhet av läkemedelsutveckling hos bland annat AstraZeneca och Albireo.



**Anders Sandberg** är CSO sedan 2015. Han har varit en viktig resurs för företaget genom att vara en av uppfinnarna till tekniken AβCC. Han har bedrivit forskning på neurotoxiska oligomerer inom Alzheimer.



**Håkan Skogström** började på Alzinova 2020 och är bolagets CFO. Han har lång erfarenhet som CFO och VD inom sjöfartsbranschen.



**Anders Bylock** är bolagets CMO och anställdes 2019. Han är utbildad läkare och har 25 års erfarenhet från bland annat AstraZeneca och Boehringer Ingelheim. Han har medverkat i utvecklingen av flera läkemedel samt ett stort antal kliniska studier.



**Ingela Nylander**, Development Project Director, började på Alzinova 2019. Hon jobbade i 20 år på AstraZeneca, därefter på Captario.

Källa: Bolagsinformation

## Styrelse

Sju personer sitter i styrelsen. Den har nyligen genomgått en stor förändring i och med att tre nya personer gick med under innevarande år 2020. De har tillsammans en bred erfarenhet inom medicinsk forskning samt affärsutveckling inom biotech. Carol Routledge som var Alzinovas coach i samband med ett Horizon-program under 2018 kan nämnas. Att hon valde att ingå i styrelsen är positivt eftersom det tyder på att hon tror på bolaget. Björn Larsson är ordförande sedan 2011. Han har 25 års erfarenhet från internationella läkemedels- och medicintekniska bolag och är VD för Observe Medical.

## Ägare

Den största ägaren är GU Ventures, som är kopplat till Göteborgs universitet, med 8,27 procent av kapitalet. De två grundarna, Torleif Härd och Anders Sandberg, har större innehav: 1,81 procent respektive 2,33 procent av det totala antalet utestående aktier. Övriga större ägare är privata investerare som äger andelar på upp till 2,6 procent. Ägarbasen får därmed betraktas som svag i nuläget. Med hänsyn till det låga börsvärdet, den tidiga fasen och bolagets ursprung i universitetsvärlden så är detta ganska typiskt för att vara ett mindre svenskt bioteknikföretag.

Grundare och GU Ventures bland de största ägarna

## Lista tio största ägare

|                            | Kapital | Röster |
|----------------------------|---------|--------|
| Avanza Pension             | 13,4%   | 13,4%  |
| GU Ventures                | 8,3%    | 8,3%   |
| Nordnet Pensionsförsäkring | 5,4%    | 5,4%   |
| Ola Hermansson             | 2,6%    | 2,6%   |
| Daniel Karlsson            | 2,3%    | 2,3%   |
| Anders Sandberg            | 2,3%    | 2,3%   |
| Love Carlsson              | 2,2%    | 2,2%   |
| Torleif Härd               | 1,8%    | 1,8%   |
| Jens Olsson                | 1,8%    | 1,8%   |
| Patrik Ahlvin              | 1,3%    | 1,3%   |

Källa: Holdings.se

## Indikation och teknologi

Alzheimers sjukdom upptäcktes av tysken Alois Alzheimer. Han sammanfattade sina fynd i en avhandling 1907. Redan då gjorde han en koppling mellan Alzheimers och plack i hjärnan, varför en säker diagnos kunnat ges först efter döden vid obduktion innan moderna PET/CT-skanner uppfanns.

## Sjukdom – behandling och prognoser

Den senaste forskningen delar in sjukdomen i tre stadier. Det som tidigare kallades Alzheimers benämns idag demens på grund av Alzheimers. Detta är ett dödligt stadium med en överlevnad på fyra till åtta år. Den sjuke får svårigheter med minne, tal och orientering och i slutskedet även med motoriken. Hjärnan krymper vilket leder till döden när viktiga hjärnfunktioner slås ut. De två tidigare faserna kallas lindrig kognitiv störning (MCI på engelska) och preklinisk Alzheimers. I den förstnämnda börjar den sjuke att visa symptom i form av minnes- och talsvårigheter men kan klara sig på egen hand. I den prekliniska fasen uppvisar den sjuke inga psykologiska symptom men man kan mäta sjukliga förändringar i hjärnan. Hjärnan kompenserar för skadorna tills detta inte är möjligt längre och den sjuke går in i nästa fas, lindrig kognitiv störning. Det finns andra typer av demens än den som beror på Alzheimers. Det kan vara svårt att skilja på dessa, men Alzheimers ligger bakom majoriteten av demensfallen.

Sjukliga förändringar i hjärnan kan leda till preklinisk Alzheimers utan att patienten är medveten om detta.

### Tau-hypotesen

Det finns idag två huvudsakliga teorier om vad som orsakar Alzheimers: amyloid-beta-hypotesen samt tau-hypotesen. Även om A $\beta$ -hypotesen är mer populär så tror många att båda hypoteserna kan utgöra delförklaringar till sjukdomen. Den går ut på att proteinet tau som finns i hjärnan av något skäl börjar genomgå hyperfosforylering, vilket gör att proteinet samlas i nystan. Detta leder till att cellmembranet på delar av nervceller bryts ned vilket leder till cellernas död. Amyloid-hypotesen förnekar inte att detta pågår, men enligt denna är hyperfosforylering en följd av att giftigt amyloid-beta skadar nervceller. Hyperfosforylering anses vara ett resultat av Alzheimers och inte själva grundorsaken till sjukdomen.

Fosforylering innebär att en fosforylgrupp ( $P^+O_3^{2-}$ ) binds till en annan molekyl. Hyperfosforylering innebär att flera sådana fosforylgrupper bestående av fosfor och syre binds till ett protein tills alla möjliga sådana bindningsytor är mättade.

### Amyloid-beta-hypotesen

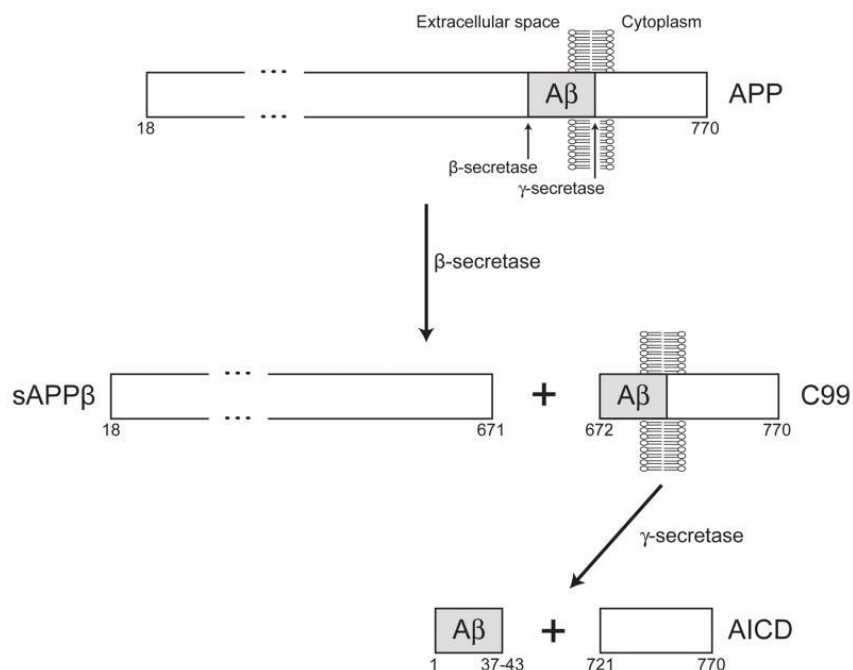
Den mer populära hypotesen är att A $\beta$  ligger bakom sjukdomen. Detta går tillbaka till sjukdomens upptäckt i början på 1900-talet då man hittade plack i döda patienter. Längre ansågs själva placken vara det som orsakade Alzheimers, en uppfattning som man ibland stöter på i media än idag. Forskningen har kommit fram till att placken består av amyloid-beta, men man tror inte längre att själva placken är skadliga och orsakar sjukdomen. Det mesta tyder i nuläget på att det är en löslig oligomer form av A $\beta$ -42 vars byggblock är en hexamer eller pentamer som är giftig och orsakar Alzheimers (*Scientific Reports* | 7: 2493 | DOI:10.1038/s41598-017-02370-3; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 12756 –12760).

Enligt amyloid-beta-hypotesen orsakas Alzheimers av amyloid-beta, förkortat A $\beta$ . Det finns olika varianter av A $\beta$ . Idag tror man att varianten A $\beta$ -42 som är 42 aminosyror lång är den molekyl som i grunden orsakar Alzheimers.

Amyloid-beta har studerats i viss detalj. Det är i grunden ett proteinfragment, en restprodukt från proteinet APP, amyloid precursor protein, vars funktion inte har utretts. Vad gäller A $\beta$  måste det understrykas att det inte är en enskild molekyl. Med A $\beta$  avses en grupp av molekyler som spjälkas från APP-proteinet. Dessa molekyler finns antingen som monomerer (monomer betyder att det är en enkel, ej sammansatt molekyl det vill säga en byggsten) eller aggregerade i långa kedjor. Kedjorna kan i sin tur gå samman i större strukturer som sätter sig på hjärnceller som plack.

Det finns flera olika typer av monomerer. De skapas naturligt i kroppen (först och främst inuti hjärnan hos nervceller) när föregångsprotein till A $\beta$  spjälkas upp. Detta sker genom att två enzymer ( $\beta$ - och  $\gamma$ - sekretas) som sitter vid cellmembranet i nervceller delar på proteinet i tre delar. En av de tre delarna från proteinet är en A $\beta$ -monomer. Denna kan se ut på flera olika sätt och med olika längder (35-43 aminosyror långa, varav A $\beta$ -42 är en variant) (*Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a 023507, s.2.). Plack består till största delen av varianten som är 42 aminosyror lång.

### Spjälkning av APP till A $\beta$ inuti cellen (cellens insida är till höger)



Källa: Joel C Watts, Stanley B Prusiner, *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 May 1;8(5): a023507.

### Bevis för amyloid-beta-hypotesen

Detta finns ett flertal indirekta bevis på att amyloid-beta orsakar Alzheimers. De som dör i Alzheimers har nästan alltid stora mängder A $\beta$ -plack i hjärnan. Man tror som nämnts att placken i sig inte är skadliga för hjärnan, men det är en slutprodukt av monomera former av A $\beta$ . Alltså är det rimligt att anta att någon av formerna i den kedja som leder till placken bör vara den molekyl som är skadlig.

Även friska människor har en produktion av amyloid-beta i hjärnan, men antingen ökad bildning eller minskad nedbrytning leder till en ansamling i alzheimerdrabbade hjärnor. Till att börja med finns det genmutationer som kodar för proteinet som ger upphov till amyloid-beta, APP. Ett exempel är det som kallas den svenska alzheimermutationen. Den är ytterst ovanlig och förekommer endast i två svenska familjer. Det är en mutation i en gen som kodar för föregångsprotein till A $\beta$ , APP-genen, och leder till en 50-procentig risk att utveckla Alzheimers redan i 50-årsåldern. Det enda som skiljer sig mellan individerna i dessa två familjer och övrig befolkning är mutationen i A $\beta$ -genen. Även en mutation av APP som kallas den arktiska mutationen upptäcktes i en svensk släkt som var drabbad av ovanligt tidig Alzheimers i början på 2000-talet. (Konkurrenten BioArctic, från vilken BAN2401 ursprungligen kommer, grundades år 2003 av forskaren som låg bakom upptäckten av den arktiska genen, Lars Lannfelt.) Det finns alltså en stark genetisk koppling mellan förändringar av A $\beta$  och uppkomsten av Alzheimers. Så här uttrycker några svenska forskare det genetiska sambandet:

I dag är sammanlagt cirka 20 olika sjukdomsorsakande mutationer i APP kända. De flesta av dessa sitter nära klyvningsstället för  $\beta$ - och  $\gamma$ -sekretas, de båda enzymer som spjälkar A $\beta$  ur APP. Den gemensamma molekylära nämnaren för dessa mutationer är att enzymeras substratspecificitet förändras, vilket resulterar i en ökad utklyvning av A $\beta$ . Framför allt bildas en längre variant av A $\beta$  med 42 aminosyror (A $\beta$ 42), vilken är mer benägen att aggregera än den vanligast förekommande A $\beta$ -varianten med 40 aminosyror (A $\beta$ 40) (*Läkartidningen* nr 20 2009 volym 106, s. 1397).

I mitten av 1990-talet kunde forskargrupper i olika länder beskriva mutationer även i två andra gener, som kom att benämnas presenilin 1 (PS1) och presenilin 2 (PS2). Hittills har

det påvisats drygt 150 olika PS1- och PS2-mutationer, vilka samtliga resulterar i en dominant nedärvd sjukdom med tidig symtomdebut, i vissa familjer redan i 30–35-årsåldern. Mutationer i dessa gener har också visat sig leda till ökade nivåer av Aβ42 (ibid.).

Människor med Downs syndrom utvecklar också Alzheimers i tidig ålder. Dessa har en dubbel uppsättning av kromosom 21, på vilken APP-genen sitter, det vill säga genen som kodar för proteinet som Aβ klyvs från. Detta tror man leder till en överproduktion av Aβ.

### Apolipoprotein E4 en riskfaktor

Det bör även nämnas att personer som har en viss genvariant av ett annat protein, apolipoprotein E, nämligen varianten ApoE4, har en förhöjd risk att drabbas av Alzheimers. Apolipoprotein E finns i tre olika former eller alleler, ApoE2, ApoE3 och ApoE4. Denna genvariant är kopplad till en ökad produktion av kolesterol som tros öka risken för Alzheimers. Eftersom det finns två alleler, en för varje kromosom, finns det sex olika kombinationer av apolipoprotein E: E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4 och E4/E4.

Personer med genen ApoE4 har en förhöjd risk att drabbas av Alzheimers. Genen är kopplad till kolesterolproduktion.

Bärare av dubbla uppsättningar av E4 utgör 2 procent av befolkningen medan bärare av en uppsättning utgör 25 procent av befolkningen. Dessa löper en förhöjd risk att drabbas av Alzheimers och drabbas tidigare. I USA har 56 procent av alla som fått diagnosen Alzheimers en enkel uppsättning E4, medan 11 procent har en dubbel uppsättning. Det betyder att de med en uppsättning E4 är ungefär dubbelt överrepresenterade medan de med dubbel uppsättning är fem till sex gånger överrepresenterade (*Alzheimers Dement* 2018;14(3):367-429. Sid. 10-11).<sup>1</sup> Även inom kliniska studier brukar två tredjedelar av patienterna vara bärare av E4.

### Sjukdomens utveckling och diagnostik

Ett skäl till att tidigare kliniska försök misslyckats är att de riktat sig mot fel molekyler. De tidigaste läkemedlen riktade sig mot monomerer som inte anses giftiga. Ett andra huvudskäl till att kliniska försök misslyckats är att patienter i sen sjukdomsfas använts. När sjukdomen nått en viss punkt börjar hjärnan att förtvina. Hjärnceller dör och hjärnan krymper. Det är troligt att det inte går att bromsa Alzheimers som gått för långt. Ingen bot är möjlig eftersom döda nervceller inte kan återskapas.

Idag vet man att sjukdomen börjar minst 10-15 år innan de första symptomen visar sig. I takt med att nya vetenskapliga metoder har utvecklats så har nya riktlinjer för ställandet av diagnos tagits fram under de senaste åren. Traditionellt har diagnos baserats på en läkares bedömning tillsammans med psykologiska tester. Detta används fortfarande men det har tillkommit tester för biomarkörer.

En biomarkör är ett biologiskt ämne eller signal som indirekt används för att påvisa förekomsten av något annat. För närvarande används PET-scan av hjärnan för att se om det finns förhöjda nivåer av amyloid-beta. Även nivåer av amyloid-beta och tau i ryggmärgsvätska används. Det forskas idag på blodtester som kan påvisa skadliga nivåer av amyloid-beta-42 i hjärnan (*Nakamura et al.; Nature* 554. 10.1038/nature25456; 2008).

Det har tillkommit två nya diagnoser inom Alzheimers utöver den ursprungliga. Det som allmänt har setts som Alzheimers sjukdom klassas nu som demens på grund av Alzheimers och är det sista av tre stadier. Stadiet innan kallas lindrig kognitiv störning eller mild kognitiv svikt (MCI, mild cognitive impairment) på grund av Alzheimers. En diagnos kan ges med hjälp av psykologiska tester. Om även biomarkörer används kan man öka precisionen. Det första stadiet då patienten inte uppvisar några yttre symptom men har sjukliga förändringar i hjärnan kallas preklinisk Alzheimers. Diagnosen preklinisk Alzheimers kan endast ställas med hjälp av biomarkörer (eftersom mentala förmågor ännu inte påverkas) och är i dagsläget en diagnos som används i forskningssyften snarare än för att hjälpa patienter (det finns inga läkemedel även om en förändrad livsstil och kost kan hjälpa att fördröja sjukdomen).

Det finns tre olika Alzheimers-diagnoser inom forskningsvärlden beroende på hur långt sjukdomen har utvecklats.

<sup>1</sup> Här syftas på den amerikanska befolkningen. I andra länder kan siffrorna se annorlunda ut.

Enligt den senaste forskningen har tre biomarkörer tillsammans med psykologiska tester och läkarbedömningar föreslagits för att ställa diagnos enligt modellen som benämns med tre olika sjukdomsstadier: amyloid-beta-nivåer i hjärnan (A), tau-nystan i hjärnan (T) samt nedbrytning av hjärnan (N för neurodegeneration). Detta leder till en ganska komplicerad struktur för att ställa diagnos. För att ta det enklaste exemplet så kommer en person som inte har några psykologiska symptom men har förhöjda nivåer av biomarkörerna A, T och N att klassas som prekliniskt Alzheimersjuk (*Alzheimers Dement* 2018; 14(3): 367-429. sid. 15; 59-61). Ett vaccin vore idealiskt för att behandla preklinisk Alzheimers.

## Teknologi och plattformar

Alzinova bygger i grunden på en plattformsteknologi, A $\beta$ CC. Denna är begränsad till indikationen Alzheimers sjukdom. Det går att ta fram tre olika typer av läkemedel eller produkter mot sjukdomen med hjälp av denna: terapeutiska vacciner, antikroppar samt diagnostiska verktyg. I nuläget har bolaget två kandidater baserade på denna teknologi: ALZ-201 som är en antikropp, samt ALZ-101 som är huvudkandidaten och är ett peptidbaserat vaccin (A $\beta$ 42 är en peptid, det vill säga ett proteinfragment). I framtiden räknar Alzinova med att ta fram ett diagnostiskt verktyg kopplat till antikroppen.

Bolaget bygger på en plattformsteknologi, A $\beta$ CC.

Projektet ALZ-201, antikroppen, är inte prioriterat i nuläget. Det potentiella värdet är emellertid så stort att det vore rimligt för Alzinova att gå vidare med detta i framtiden om ALZ-101 visar sig vara framgångsrikt samt om det finns tillgång till mer kapital. ALZ-101 samt ALZ-201 bygger på exakt samma mekanism eftersom de har samma plattformsteknologi i grunden. Så om vaccinet ALZ-101 fungerar bör antikroppen ALZ-201 fungera. Även om vaccinet fungerar väl kommer vissa patienter att ha mer nytta av antikroppar, i synnerhet de allra äldsta med nedsatt immunförsvar och de med längst framskridet sjukdomstillstånd.

## Alzinovas kandidat

Alzinova jobbar med hypotesen att det är oligomerer bestående av A $\beta$ -42 som är den molekyl som orsakar Alzheimers. Det har tidigare varit omöjligt att isolera och studera naturligt förekommande oligomerer eftersom de är instabila och klumpar ihop sig, för att sedan lösas upp igen. Uppfinningen A $\beta$ -42CC gör att stabila oligomerer kan bildas. Enligt den forskning som personerna bakom uppfinningen bidragit till bildar sex A $\beta$ -42 en hexamer. Denna utgör sedan ett byggblock i längre proto-fibriller som ser ut som stavar i ett elektronmikroskop. En stav formad från A $\beta$ -42CC är stabil till skillnad från naturliga stavar av A $\beta$ -42 som klumpar ihop sig i kedjor och bildar fibriller. Dessa fibriller klumpar sedan ihop sig till plack.

Bolagets läkemedelskandidater riktar sig specifikt mot oligomerer av A $\beta$ -42.

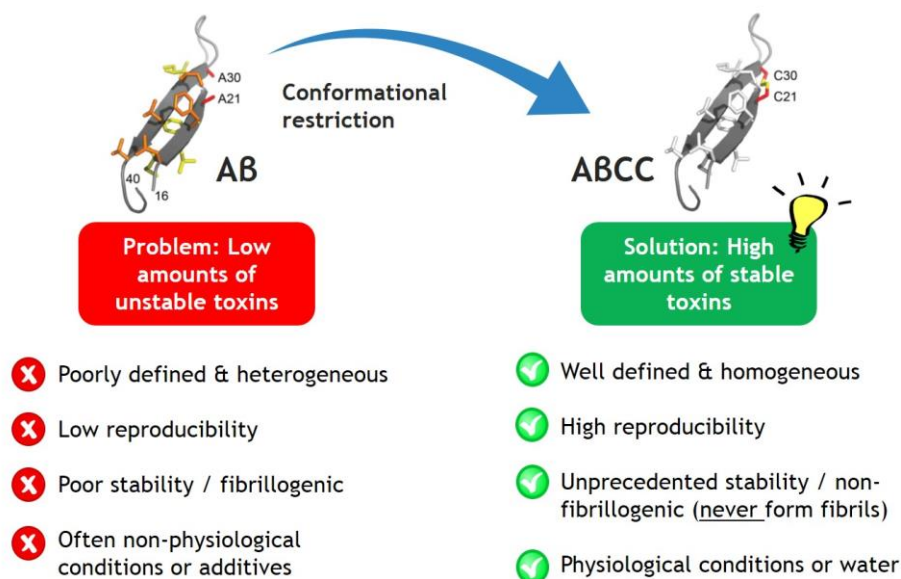
Oligomer betyder molekyl bestående av ett fåtal komponenter. Alltså kan beteckningen användas för att avse både hexameren och protofibrillen. Det har visats att protofibrillen är giftig för hjärnceller. Alzinovas läkemedelskandidater riktar sig mot en särskild bindningsprofil som finns i hexameren och protofibrillen och som är unik för kandidaterna ALZ-101 och ALZ-201 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 12756-12760).

## Vaccinet ALZ-101

Vaccinet ALZ-101 består av modifierade A $\beta$ -42-monomerer (A $\beta$ -42CC) som klumpat ihop sig till en modifierad oligomer. Den av Alzinova modifierade oligomer som består av A $\beta$ -42CC är till det yttre identisk med de A $\beta$ -42-oligomerer som finns naturligt i kroppen. Men de inre bindningarna ser annorlunda ut, vilket gör att den är stabil och inte klumpar ihop sig till fibriller. Den naturliga oligomeren är som nämnts tidigare ytterst instabil och går fram och tillbaka mellan protofibriller och fibriller och i slutändan olösligt plack.



## AβCC-teknologin kan anpassa Aβ-42-molekylen



Källa: Bolagsinformation

Den modifierade Aβ-42CC-oligomeren sprutas in i kroppen med aluminiumhydroxid som en adjuvans. Detta utgör ett immunologiskt vaccin. I detta fall behövs aluminiumhydroxiden för att immunförsvaret ska aktiveras och känna igen oligomeren och betrakta den som främmande och skadlig. Om vaccinet fungerar kommer därefter kroppen att bilda antikroppar som attackerar och neutraliserar oligomerer som ser likadana ut som de som fanns i vaccinet. Svaret är polyklonalt, det vill säga ett flertal typer av antikroppar bildas av immunceller som binder till olika epitoper på oligomeren som sprutats in (till skillnad från monoklonala antikroppar). Antikropparna tros kunna passera blod-hjärn-barriären. Hjärnans immunsystem är en avskild enhet och består huvudsakligen av mikroglia-celler som fungerar som makrofager, vilka fagociterar ("äter upp") främmande partiklar. I slutändan kommer oligomerer inne i hjärnan som täckts med antikroppar att fagocyteras av dessa.

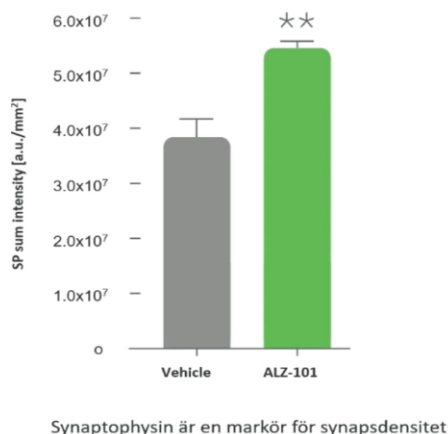
Adjuvans betyder medel som förstärker effekten av något.



## Prekliniska försök med ALZ-101

Alzinova har testat vaccinet ALZ-101 på kanin, makakapa och mus för att bevisa effekt och immunsvär. Ett immunsvär genererades i samtliga djurslag. Effekt visades på transgena möss med inducerade alzheimersymptom (större synapsdensitet relativt kontrollgrupp).

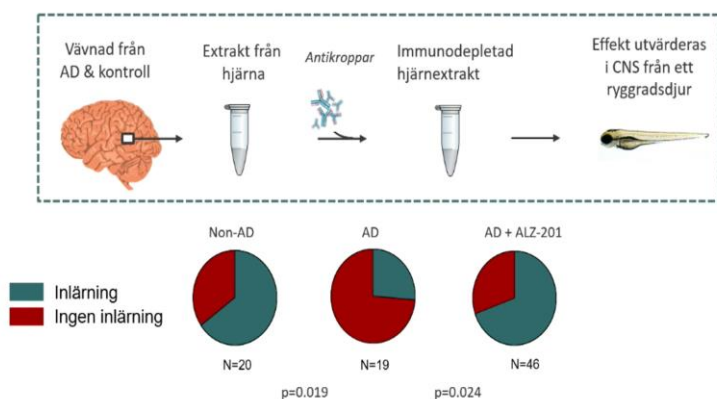
### Synapsdensitet hos möss jämfört med kontrollgrupp



Källa: Bolagsinformation

Eftersom endast människor kan få Alzheimers finns det frågetecken kring musmodeller. I ett annat mer relevant försök med ALZ-201 (det vill säga antikropparna) användes substans från mänskliga hjärna som injicerades i zebrafiskar. Hjärnorna kom från döda människor som donerat kropparna till forskning. Dels användes sjuka alzheimerhjärnor, dels friska hjärnor. Effektmåttet var zebrafiskarnas förmåga att lära sig. De fiskar som fick substans från sjuka alzheimerhjärnor fick en försämrad inlärning jämfört med kontrollgruppen som fick frisk hjärnsubstans. En tredje grupp fiskar injicerades med hjärna från alzheimer-sjuka som hade blandats med antikropparna ALZ-201. Dessa hade en inlärningsförmåga på samma nivå som de fiskar som fått frisk hjärnsubstans. Experimentet stöder hypotesen att antikropparna neutraliserar det ämne i den mänskliga hjärnan som är skadligt för nervceller, det vill säga toxiska oligomerer.

### Inlärning hos zebrafiskar som fått mänsklig hjärnvävnad injicerad



Källa: Bolagsinformation

## Marknad

Storleken på marknaden för alzheimerläkemedel understiger 4 miljarder USD per år. Marknaden domineras av symptomlindrande generika. Det finns inga sjukdomsmodifierande läkemedel. Aducanumab och BAN2401, som båda är monoklonala antikroppar, har visat preliminär effekt. Det finns tecken på att aducanumab kan bli det första godkända sjukdomsmodifierande läkemedlet.

## Alzheimermarknaden idag

Det finns endast två typer av läkemedel godkända för Alzheimers, Memantin (även kallat Namenda) och kolinesterashämmare. De tre kolinesterashämmarna är donepezil, rivastigmin och galantamin. Samtliga dämpar endast symptomen men har ingen effekt på takten av nedbrytningen av hjärnan. Innan patenten löpte ut sålde dessa läkemedel som bäst för omkring 2 miljarder USD per år. Namzaric, som är en kombination av memantin och en kolinesterashämmare och godkändes 2014, har inte varit någon storsäljare då den inte ens nådde upp till 100 mUSD under 2019.

### Lista med utvalda godkända substanser mot Alzheimers

| Namn        | Tillverkare     | Godkänt | Maxförsäljning, USDm | Uppnådd |
|-------------|-----------------|---------|----------------------|---------|
| Namzaric    | Allergan-Abbvie | 2014    | 100                  | 2019    |
| Memantin    | Merz            | 2003    | 1800                 | 2014    |
| Galantamin  | Janssen         | 2000    | 500                  | 2012    |
| Donepezil   | Eisai           | 1996    | 2000                 | 2012    |
| Rivastigmin | Novartis        | 1997    | 500                  | 2013    |

Källa: Bolagsdata och Carlsquare. Försäljningen är avrundad till närmaste hundratal.

Marknaden för alzheimerläkemedel har stagnerat sedan flera år. Olika marknadsundersökningar kommer fram till olika storlekar på marknaden, men samtliga understiger 4 miljarder USD. Det kan jämföras med exempelvis reumatism som ligger på omkring 40 miljarder USD eller cancer som ligger på ungefär 140 miljarder USD. Antalet patienter med Alzheimers överstiger såväl antalet cancer- som reumatismpatienter. Alzheimermarknaden domineras till skillnad från dessa av generika. Samtidigt beräknas kostnaden för sjukdomen Alzheimers till omkring 1000 miljarder USD årligen. Kostnaden för utvecklade länder motsvarar omkring 1 procent av BNP, en andel som ökar för varje år i och med att befolkningen åldras. Potentialen för ett verkligt effektivt alzheimerläkemedel är således mycket stor.

## Konkurrenter och projekt under utveckling

De Alzheimerläkemedel som befinner sig i en sen klinisk fas baseras på forskning från slutet av 1990-talet eller början på 2000-talet. De har aggregerade eller sammansatta former av amyloid-beta som mål, främst protofibriller. På grund av att bindningsprofilen inte är helt specifik riktar de sig samtidigt mot oligomerer, fibriller och plack. Eftersom oligomerer är ytterst få, i storleksordningen 1 procent av alla aggregerade former, så kommer de flesta antikroppar som inte är specifika att angripa fel mål och inte ha någon effekt. Utöver detta blockeras antikroppar av blod-hjärnbarriären. De tros blockera upp till 99,9 procent av alla antikroppar. Detta har lett till att det har varit svårt att få någon effekt med antikroppar.

Aducanumab och BAN2401 som tillhör ovan nämnda generations forskning har trots svårigheterna med antikroppar båda nyligen visat klinisk effekt, BAN2401 i en fas II som presenterades i oktober 2018. Aducanumab presenterade resultat från en fas III-studie i december 2019. Detta är i högsta grad positivt för Alzinova och andra bolag som grundar sin forskning på amyloid-beta-hypotesen. Om dessa tidiga läkemedel godkänns kommer det att finnas efterfrågan på nya generationer läkemedel som är mer specifika och ger en bättre effekt eller som kan användas i en tidigare sjukdomsfas.

## Aducanumabs fas III-studie

Aducanumab är en antikropp som riktar sig mot oligomera former men även till viss del mot plack i hjärnan. ARIA, små hjärnblödningar till följd av att plack löses upp, har varit ganska vanligt förekommande tillsammans med aducanumab och gjort att doser varit tvungna att begränsas, vilket varit ett problem.

Antikroppen testades i två samtidiga fas III-studier, Emerge och Engage, med tillsammans strax över 3000 patienter och inleddes 2015. Medelåldern för patienterna var omkring 70 år. Patienter som var i antingen tidig fas av Alzheimers eller MCI (mild kognitiv svikt) valdes ut för att testa antikroppen. Syftet var att mäta om och hur mycket behandling med aducanumab kunde förhindra att sjukdomen förvärrades.

Biogens Aducanumab är det första sjukdomsmodifierande läkemedlet som har visat en signifikant effekt i en fas III-studie på patienter med mild Alzheimer eller MCI.

Studierna avbröts när de första data analyserades vilka tydde på att det inte skulle finnas några skillnader mot placebo. När samtliga data hade samlats in och analyserats framträdde helt nya resultat. Engage misslyckades då den inte lyckades påvisa någon skillnad mot placebo. Emerge däremot visade på signifikanta resultat på både primära och sekundära effektmått. Förmodligen berodde detta på att studiens protokoll ändrats under studiens gång genom att dosen för högsta dosgruppen hade höjts.<sup>2</sup>

Aducanumab lyckades i Emerge minska försämringen med 23 procent i det primära måttet CDR-SB, vilket står för Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes. Det är ett numeriskt mått baserat på sex olika områden och fylls i av en läkare. Högre siffror innebär sämre hjärnfunktion. ADCS-ADL-MCI, som var ett sekundärt mått och mäter hur väl patienten fungerar i vardagen, visade på ännu bättre resultat: en minskad försämring med 40 procent. Det skulle kunna översättas till att patienterna kan leva i genomsnitt 40 procent längre tid på egen hand. Även biomarkörer mättes och försämringar baserade på dessa korrelerade med försämring av de psykologiska testerna. Sammantaget är resultaten betydligt starkare än de som presenterats för BAN2401. Biogen har nu lämnat in en ansökan om godkännande baserat på resultaten. Mycket tyder på att aducanumab kommer att godkännas.

## BAN2401s fas II-studie

Även resultaten från fas II-studien med BAN2401 som presenterades i slutet av 2018 är högst relevanta. BAN2401 tros vara något mer specifik än aducanumab då den binder till oligomerer och fibriller till större andel och endast till en liten del (i storleksordningen 10 procent) till plack. BAN2401 testas nu i en fas III-studie. Den genomförda fas II-studien omfattade 856 patienter, varav 247 i placebogruppen, vilket tog 18 månader. Fem olika dosgrupper användes, där de flesta fick doserna 10 milligram per kg en gång i månaden eller 10 milligram en gång varannan vecka. Resultaten visade på en minskad försämring i olika psykologiska tester och en minskning av amyloid i hjärnan. Det primära måttet ADCOMS visade på en signifikant minskad försämring med 30 procent jämfört med placebo. Ju högre dos, desto mindre var försämringen på olika mått och desto mindre amyloid uppmättes i hjärnan. Även tre biomarkörer för synapsskador, tau i hjärnan och skador på nervtrådar visade på en förbättring.<sup>3</sup>

BAN2401 är liksom Aducanumab en antikropp och har möjlighet att vara mer specifik än denna. Efter en lyckad fas II-studie har en fas III-studie inletts under 2019.

Nedan jämförs resultaten från de högsta dosgrupperna i fas 3 Engage och fas 2 för BAN2401: det som redovisas är skillnad i poäng jämfört med placebo, procentuell skillnad inom parentes och p-värde under detta, med primära effektmått i fet still. Negativa värden tyder på en förbättring jämfört med placebo.

<sup>2</sup> Människor som bär på ApoE4-genen har visat sig vara känsligare för ARIA. Dessa utgör två tredjedelar av alla Alzheimersjuka. De fick i början en lägre dos. Senare höjdes den till 10 mg per månad för samtliga. I Engage som startade först hann en stor del av patienterna avsluta behandlingen med lägre totala doser, vilket Biogen anser vara skälet till att denna studie misslyckades.

<sup>3</sup> En kritik som tagits upp är att de flesta patienter med ApoE4 hamnade i gruppen som fick 10 mg per månad, medan de flesta som fick 10 mg två gånger per månad inte hade denna gen. Eisai som ansvarar för studien har analyserat detta och kommit fram till att APOE4-patienter svarar bättre på behandlingen och att resultaten borde ha varit ännu bättre om de hamnat i gruppen som fick 10 mg 2 gånger/månad. Detta kommer att undersökas noggrannare i fas III-studien.

## Kliniska resultat med aducanumab och BAN2401

| Jämförelse                            | Aducanumab Engage                  | BAN2401 fas II                    |
|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Tid                                   | 18 mån                             | 18 mån                            |
| Dos                                   | 10 mg/månad                        | 10mg 2ggr/månad                   |
| Patienter                             | 547                                | 79                                |
| <b>Försämring jämfört med placebo</b> |                                    |                                   |
| CDR-SB                                | -0,4 (-23%)<br><b>p = 0,0101</b>   | -0,39 (-26%)<br><b>p = 0,125</b>  |
| ADAS-Cog                              | -1,395 (-27%)<br><b>p = 0,0098</b> | -2,3 (-47%)<br><b>p = 0,017</b>   |
| ADCOMS                                |                                    | -0,055 (-30%)<br><b>p = 0,034</b> |
| MMSE                                  | 0,5 (-15%)<br><b>p = 0,062</b>     |                                   |
| ADCS-ADL-MCI                          | 1,7 (-40%)<br><b>p = 0,0009</b>    |                                   |

Jämförelse mellan Aducanumabs Engage fas 3 och BAN2401 fas 2 med endast de högsta doserna. Effektmått till vänster utgörs av psykologiska tester där höga poäng i CDR-SB, ADAS-Cog och ADCOMS innebär sämre tillstånd. För MMSE och ADCS-ADL-MCI innebär högre poäng en ökad funktionellitet hos individen, d.v.s. dessa minskar över tid för alzheimersjuka. Här redovisas skillnaden i förändring jämfört med placebo. -23% kan tolkas som att försämringen är 23% långsammare än placebo.

Källa: Carlsquare

## Bolag som har toxiska oligomerer eller Aβ-42 som mål

Alzinova är inte ensam om att ha toxiska oligomerer som mål. Det finns ett flertal bolag i tidig fas som tagit fram molekyler som är specifika mot just dessa och som skulle kunna representera nästa generations läkemedel inom Alzheimers. Nedan följer fyra exempel, tre med antikroppar och ett med småmolekyler.

### ProMIS Neurosciences

ProMIS Neurosciences är ett kanadensiskt börsnoterat bolag med projekt inom Alzheimers, demens och Parkinson. Liksom Alzinova har de giftiga oligomerer som mål. De har gjort en datormodell över vad de kallar felveckade amyloid-beta-oligomerer och testat antikroppar mot sex olika bindningsytor (epitoper). Den mest lovande visade sig vara PMN310 som är bolagets alzheimerkandidat. Enligt ProMIS beter sig felveckade oligomerer av amyloid-beta som prioner (det vill säga som kan kopiera sig själva) och är giftiga.

### KalGene

KalGene är ett privat kanadensiskt bolag som har en antikroppsliknande kandidat redo för fas 1. Den är liksom Alzinovas kandidater specifik mot giftiga former av Aβ42 och har en teknologi för att passera blod-hjärnbarriären.

### Alzecure

Svenska Alzecure är ett prekliniskt svenskt bolag på First North vars plattform Alzstatin är framtagen för att begränsa överproduktion av Aβ-42 vilket skulle minska antalet giftiga oligomerer. Deras första projekt, småmolekylen ACD679, modulerar enzymet gamma-sekretas. Genom ACD679 klyvs APP (Amyloid Precursor Protein) i kortare kedjor vilket innebär att färre Aβ-42-kejsor bildas. Istället bildas kedjor som är 37 eller 38 aminosyror långa vilka inte klumpas samman och bildar giftiga oligomerer såsom Aβ42. I djurmodeller har produktionen av Aβ-42 minskat med 50 procent vid behandling med ACD679. Teoretiskt skulle detta leda till att sjukdomsförloppet skjuts upp. ACD679 är avsedd för preklinisk Alzheimer precis som ALZ-101. En fördel är att småmolekyler är billiga och kan tas oralt.

### Acumen Pharmaceuticals

Acumen Pharmaceuticals är ett privatägt amerikanskt biotechföretag som tagit fram kandidaten ACU193. Det är en antikropp som är specifik mot toxiska oligomerer. Den är redo för fas 1 under 2020.

## Vaccin mot Alzheimers - AC Immune och Novartis

Alzinova är emellertid ganska unika med att ha ett vaccin. Därför anses det närmaste hotet mot ALZ-101 enligt Alzinova själva vara AC Immune som har utvecklat ett terapeutiskt vaccin, ACI-24. Detta riktar sig mot både oligomerer och fibriller varför det bör vara mindre specifikt mot de former av A $\beta$  som anses skadliga än ALZ-101.

Inga vaccin som är specifika mot oligomerer som utgörs av A $\beta$ -42 är vad vi känner till under utveckling.

ACI-24 testas för närvarande i en fas I-studie på patienter med Downs syndrom. Preliminära resultat tyder på att den är säker och kan aktivera immunförsvaret. Det är emellertid ganska tveksamt om ACI-24 kommer att nå marknaden. Vaccinet är framtaget med samma teknik som antikroppen crenezumab. Denna testades i två fas III-studier som lades ned av samarbetspartnern Genentech (Roche) i början av 2019. Detta efter att preliminära data tydde på att den inte visade skillnad mot placebo i CDR-SB (som var primärmått även för aducanumab). I nuläget kan ACI-24 därför inte betraktas som något större hot.

Även vaccinet CAD106 från Novartis mot amyloid-beta-peptider kan nämnas. Det pågår en uppföljning av en fas III-studie inledd 2008 som beräknas vara klar 2024. Ett intressant resultat från en fas II-studie var att 63,8 procent utvecklade ett immunsvär. Ingen effekt har dock påvisats. Vaccinet är inte specifikt mot aggregerade former.

## Jämförbara bolag

Antalet bolag som utvecklar nya läkemedel för Alzheimers är förhållandevis begränsat jämfört med marknadspotentialen. Exempelvis AstraZeneca lade ned forskningen, som nu finns i Alzecures ägo. Nedan följer en lista över jämförbara bolag. Noterade bolag som uteslutande är nischade mot Alzheimers eller Alzheimers och sjukdomar i det centrala nervsystemet har tagits med.

### Jämförbara bolag inom Alzheimers med värden i MUSD

| Namn                                   | BV        | EV    | Antal projekt | Högsta fas |
|----------------------------------------|-----------|-------|---------------|------------|
| AC Immune SA                           | 634       | 347   | 8             | III        |
| Alector Inc                            | 1121      | 617   | 3             | II         |
| Alzinova AB                            | 8         | 6     | 1             | prekl.     |
| AlzeCure Pharma AB                     | 41        | 24    | 3             | I          |
| Annovis Bio Inc                        | 39        | 29    |               |            |
| Alterity Therapeutics Ltd              | 36        | 29    |               |            |
| Axovant Gene Therapies Ltd             | 145       | 90    |               |            |
| Biogen Inc                             | 43756     | 46833 |               |            |
| BioArctic AB                           | 730       | 613   | 3             | III        |
| Bionomics Ltd                          | 69        | 74    |               |            |
| Cortexyme Inc                          | 1575      | 1431  |               |            |
| Cantabio Pharmaceuticals Inc           | 1         | 1     |               |            |
| Denali Therapeutics Inc                | 4054      | 3504  |               |            |
| Eisai Co Ltd                           | 26828     | 25757 |               |            |
| Neurobo Pharmaceuticals Inc            | 103       | 89    |               |            |
| NeuroScientific Biopharmaceuticals Ltd | 15        | 13    |               |            |
| Neurotrope Inc                         | 29        | -1    |               |            |
| ProMIS Neurosciences Inc               | 29        | 28    | 2             | prekl.     |
| Cassava Sciences Inc                   | 175       | 150   |               |            |
| vTv Therapeutics Inc                   | 145       | 206   |               |            |
| Vivoryon Therapeutics AG               | 111       | 70    |               |            |
| Voyager Therapeutics Inc               | 408       | 178   |               |            |
| Aducanumab                             | 10-20 000 |       |               | NDA        |

Källa: Thomson Reuters och Carlsquare för antal projekt och högsta fas. Antal projekt och fas visas endast för de mest relevanta bolagen.

Aducanumab ägs av Biogen och Eisai som grovt sett kommer att dela på kommande intäkter globalt (de har olika procent i olika världsdelar). Värdet kan uppskattas ungefärligt till skillnaden i kurs för dessa bolag i samband med offentliggörandena om att projektet misslyckats samt senare återupplivats och skickats in för godkännande. De två bolagens börsvärden ändrades med ungefär 20 miljarder USD. Molekylen licensierades

ursprungligen in från Neurimmune år 2007 av Biogen. Neurimmune har fortfarande rätt till royalties på omkring 10 procent.

Både Alzinova och Alzecure har i sammanhanget låga börsvärderingar. Promis är värt 28 miljoner USD jämfört med Alzinovas 6 miljoner USD rensat för kassan. Promis har visserligen ett andra projekt mot ALS (en form av demens) men har kommit längre inom Alzheimers som bör utgöra det största värdet. AC Immune har ett förhållandevis lågt börsvärde på grund av misslyckanden med flera projekt. Dess fas III består av crenezumab i patienter med Downs syndrom. Crenezumab har nämnts tidigare: Roche avslutade två fas III-studier med denna molekyl i början på 2019. Alector börsnoterades 2019 och har projekt i en ganska tidig fas men har trots det en hög börsvärdering. Vi kan konstatera att det finns rum för en uppvärdering av Alzinova redan i dagsläget, och en kraftig sådan om Alzinovas fas Ib skulle lyckas. Alzecure får anses utgöra ett exempel på marknadsineffektivitet då dess börsvärde under hela 2019 låg under kassan, vilket beror på att fas I med den första kandidaten inte nådde optimala resultat. En ny fas I har sedan dess inletts och börsvärdet har mer än dubblats sedan bottennoteringen.

## Antaganden

Vi antar en sannolikhet att lyckas (LOA) för Alzinova på 5,0 procent. Försäljningsstart beräknas ske 2029. Eftersom patentet går ut 2029 antas bolaget få royalties på intäkter endast fram till 2034. Vi räknar med att ett licensavtal ingås efter fas I med ett värde på 750 mUSD varav 40 miljoner erhålls omgående. Vi beräknar priset på en behandling med ALZ-101 till 5650 USD per år, vilket leder till en försäljningspotential på 4,3 miljarder USD. Försäljningspotentialen bör öka med omkring sex procent per år.

## Metod

För att härleda ett värde på Alzinova använder vi en värdering baserad på summan av delarna. Vi värderar varje indikation som ett separat projekt; vi lägger till allmänna kostnader (overhead) och kontanta medel för att komma fram till företagets värde. Skatter är inte en separat post i vår metod; vi föredrar att inkludera dem i beräkningen av projektvärdena. Beräkningen av projektvärdena görs med en riskjusterad nuvärdesberäkning (*rNPV*, riskjusterat nuvärde av bedömda framtida kassaflöden), som anses vara den gyllene standarden för värderingen av läkemedelsutvecklingsbolag. Vi inkluderar en indikation i vår värdering, ALZ-101. Toppförsäljning, lanseringsår, tillväxttakt, kostnader och licensvillkor är avgörande data för projektvärderingarna. Dessa diskuteras nedan.

Alzheimers är en mycket stor indikation inom vilken två stora fas III-kliniska prövningar vanligtvis måste genomföras innan ett godkännande kan erhållas. En mycket stor säljorganisation skulle dessutom behövas. Det är därför osannolikt att företaget kan hitta medel för att utveckla substansen till marknaden och sälja den utan en partner. Alzinova planerar att genomföra en liten men utförlig fas I-studie under 2021. Om den lyckas kan bolaget vara i ett läge att sluta ett avtal under andra halvåret 2022. Partnern vore därefter ansvarig för kommande utvecklingskostnader. Vi antar att detta scenario inträffar i denna värdering i vårt grund-scenario.

Ett licensavtal kan struktureras på olika sätt och beror på flera faktorer. Utvecklingsstadiet och marknadspotentialen är i allmänhet de två viktigaste faktorerna för affärsstrukturen. Ju högre marknadspotentialen är, desto högre tenderar det totala affärsvärdet att vara; ju senare utvecklingsstadiet, desto högre kontantvederlag. Andra faktorer att ta hänsyn till är konkurrens och mjuka faktorer som kontakter och förhandlingsstyrka. Om ett företag är välfinansierat kan det fortsätta utvecklingen på egen hand. Erbjudanden kan struktureras på olika sätt även om de har samma teoretiska riskjusterade nettonuvärde genom att vara antingen viktade framåt eller bakåt tidsmässigt. Till exempel kan ett projekt säljas mot antingen en kontant ersättning eller licensieras med en liten avgift på förhand, små regulatoriska milstolpar och stora försäljningsmilstolpar samt royalties, varvid nettonuvärdet är detsamma i båda fallen.

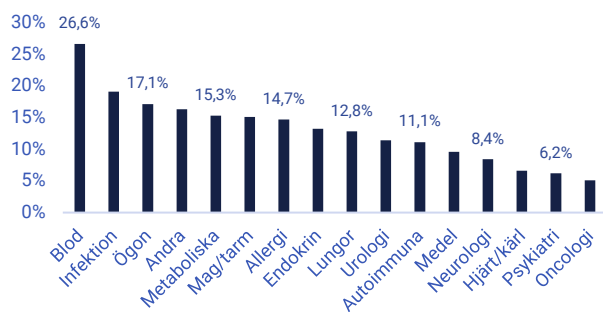
Vi uppskattar antalet patienter för varje indikation på tre huvudmarknader, USA, Europa och Japan. USA står för ungefär 40 procent av den globala läkemedelsmarknaden; Europa står för cirka 20 procent; Asien och Stilla havet (där Japan och Kina är de största ekonomierna) står också för drygt 20 procent. Vi anser att Latinamerika, Mellanöstern och Afrika är mindre viktiga marknader för den typ av läkemedel som Alzinova utvecklar. Vi betraktar möjligheterna att sälja ett alzheimervaccin i Kina som begränsade i nuläget. Det kan emellertid ändras framledes.

## Risker i projektet: Sannolikheter

Vi använder siffror för sannolikheten för att lyckas i kliniska faser från rapporten "Clinical Development Success Rates 2006-2015". Den prekliniska framgångsgraden definieras som 65 procent, enligt rekommendation av Bogdan och Villiger (Valuation in Life Sciences, 2010). Sannolikheten att lyckas genom alla kliniska faser fram till marknadsgodkännande visas nedan.

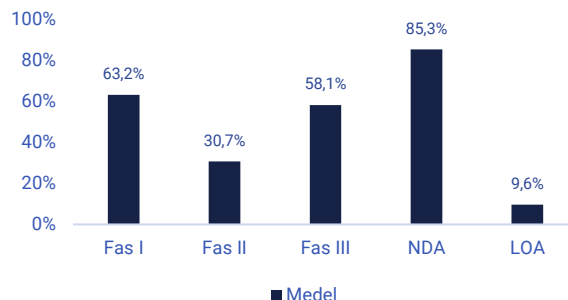


### Sannolikhet fram till ett marknadsgodkännande



Källa: Hay et al.

### Statistisk framgång i olika faser



Källa: Hay et al.

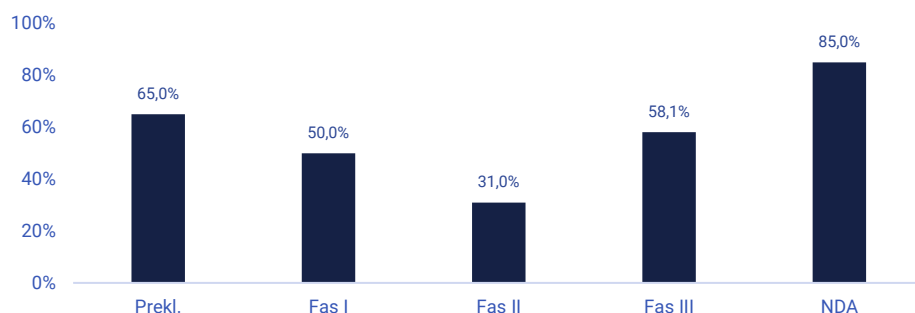
Det finns en genomgång av tidigare studier med alla typer av läkemedel mot Alzheimers som kom fram till att endast en kandidat (0,4 procent) lyckades bli godkänd på tio år. Ca 28 procent klarade fas I, ca 28 procent klarade fas II och ca 25 procent klarade fas III. En blev sedan godkänd för försäljning (Cummings et al., Alzheimer's Research & Therapy 2014, 6:37). Detta läkemedel är endast symptomlindrande.

Den historiska sannolikheten för ett alzheimerläkemedel att nå godkännande är endast 0,4%.

En konsekvens av att man inte känt till vad som orsakar sjukdomen har varit att testerna har byggts upp på fel sätt. Tidigare saknades biomarkörer vilket gjorde det omöjligt att skilja på olika typer av demens. Det är sannolikt att dementa personer som inte har haft Alzheimers inkluderats i tidigare prövningar. De senaste försök som gjorts med Aducanumab och BAN2401 i en sen fas har visat på effekt. I dessa fall har man använt sig av en ny teknik för biomarkörer och rekryterat patienter i så tidig fas som möjligt, typiskt MCI, (eftersom sen Alzheimers anses obotlig). Dessutom är molekylerna sannolikt mer specifika jämfört med tidigare projekt. Därför är det inte meningsfullt att använda tidigare statistik för att bedöma ALZ-101s sannolikhet att ta sig till marknaden.

Vi kommer således att utgå från en genomsnittlig sannolikhet för läkemedel i allmänhet: 63,2 procent för fas I, 30,7 procent för fas II, 58,1 procent för fas III och 85,3 procent för ett regulatoriskt marknadsgodkännande. Den sammanlagda sannolikheten att nå marknaden blir då 9,6 procent. Detta med bakgrund av de stöd som framkommit för amyloid-hypotesen. Vi väljer att ändra risken för fas I som är tänkt att testa säkerhet och farmakologi något till 50 procent, vilket leder till 7,6 procent sannolikhet till marknad genom klinisk fas. Vi anger 65 procent sannolikhet att den prekliniska fasen lyckas (Bogdan et al 2010, Valuation in Life Sciences). Allt prekliniskt arbete är i stort sett utfört vilket borde motivera ett högre värde, men vi väljer att betrakta den prekliniska fasen som ej genomförd på grund av återkommande förseningar av GMP-tillverkningen av ALZ-101. Ytterligare analysarbete behöver utföras på den senaste batchen vilket meddelades i augusti 2020. Sammanlagt ger detta en sannolikhet att erhålla godkännande (LOA) på 5,0 procent.

### Sannolikheter ALZ-101



Källa: Carlsquare prognoser

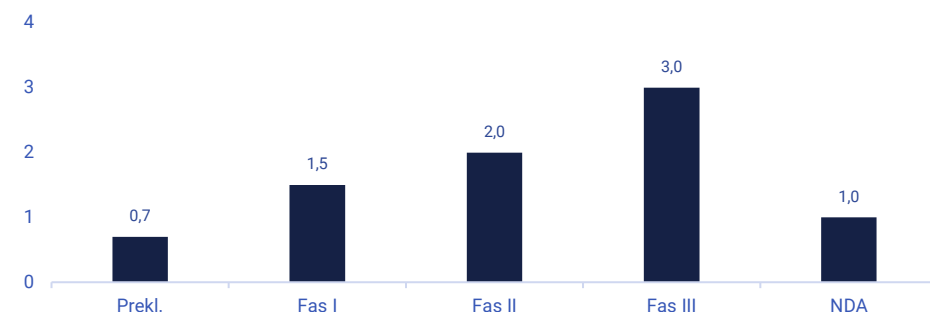
## Ytterligare risker med ett vaccin

Ett vaccin såsom ALZ-101 har vissa risker utöver antikroppar. Dels kan immunsvaret utebli, vilket leder till att antikroppar inte bildas, dels finns säkerhetsrisker. Exempelvis tog Elan Pharmaceutical fram ett tidigt immunterapeutiskt vaccin för Alzheimers (AN-1792) som klarade sig genom fas I. Fas II-studien med 375 patienter fick emellertid studien avbrytas i förtid år 2002 efter att 18 personer utvecklat hjärnhinneinflammation. Detta är en bidragande orsak till att många av de senaste kandidaterna varit antikroppar och inte aktiva vacciner. AN-1792 framkallade emellertid en T-cellsreaktion medan nyare alzheimervacciner istället framkallar en B-cellsreaktion (B-celler är de immunceller som tillverkar antikroppar, medan T-celler anfaller och dödar målcellen direkt). (Se patentansökan, EP2497782A1, s.3.).

## Tid till marknad

Vi räknar med att det återstår två till tre kvartal av preklinisk utveckling, vilket omfattar GMP-tillverkning, på grund av den senaste förseningen av analysarbetet under augusti 2020. Därefter räknar vi med att fas I kommer att ta ett och ett halvt år att slutföra och rapportera samtidigt som det tar viss tid för förhandlingar innan ett avtal kan slutas (själva studien bör ta omkring ett år), fas II två år, fas III tre år samt marknads godkännandeprocessen (NDA, New Drug Application) kommer att ta ett år.

### Tidsåtgång för varje utvecklingssteg för ALZ-101 (år)



Källa: Carlsquare prognoser

Försäljningsstart beräknas ske 2029. Patentet sträcker sig endast till 2029. Vi räknar då med en förlängning av patentskyddet med fem år till 2034. Vid ett licensavtal betalas royalties endast ut så länge patentet är giltigt. Vi räknar med att det tar runt fem år att nå upp till 75 procent av potentiell marknadsandel (det är ett helt nytt vaccin som måste säljas in på marknaden) varför 100 procent inte hinner uppnås.

Bolaget kommer att behöva utveckla en patentstrategi i framtiden baserat på de resultat som erhålls. En tänkbar möjlighet vore att söka patent för användning inom preklinisk Alzheimers för att förlänga patentskyddet och på så sätt öka värdet på projektet. Vi tar inte med denna möjlighet i värderingen. Det utgör däremot en möjlig värdehöjande händelse.

Nya patent för användning av ALZ-101 inom exempelvis preklinisk Alzheimers skulle utgöra en värdehöjande händelse.

Det kan nämnas att det finns ytterligare skydd som ger marknadsexklusivitet för läkemedel eller dataexklusivitet vilket skyddar data från kliniska prövningar i ett antal år, till exempel New chemical entity i USA som ger marknadsexklusivitet i fem år; 12 år vid biologiska läkemedel genom BPCIA; samt dataskydd i EU i upp till tio år. Motsvarande system finns på de flesta reglerade marknader.

## Licensaffärer inom indikationen

Alzheimers är ett forskningsområde där det genomförts få affärer i sen fas. De sammanlagda värdena tenderar trots det att vara ganska höga. Även om värdet på alla milstensämbetalningar är högt så behöver det inte innebära att det faktiska nuvärdet på ett projekt är högt. Licensavtal i tidig fas tenderar att vara baktunga. Vid värdering av ett licensavtal

multiplierar man utbetalningar med sannolikhet att lyckas samtidigt som man diskonterar för tid. Om sannolikheten att lyckas är låg behöver höga milstensbetalningar inte innebära ett högt nuvärde för projektet. Nedan följer en lista på relevanta referensaffärer inom Alzheimers (vissa projekt riktar sig mot Alzheimers och andra neurologiska sjukdomar). Det vanligaste målet är tau. Inga projekt nedan har amyloid-beta som mål.

### Referensaffärer inom Alzheimers (MUSD)

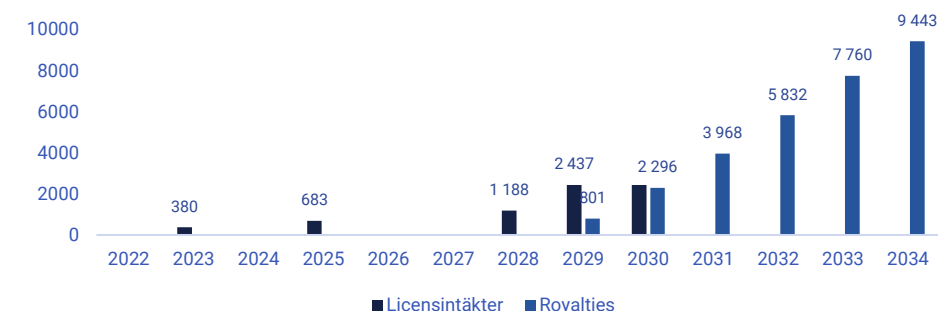
| Bolag         | Partner   | År   | Projekt       | Fas        | Värde      | Upfront   |
|---------------|-----------|------|---------------|------------|------------|-----------|
| UCB           | Roche     | 2020 | UCB0107       | Fas I      | 2 000      | 120       |
| Ionis Pharma  | Biogen    | 2019 | MAPTRx        | Fas I      | 200        | 45        |
| AC Immune     | Eli Lilly | 2018 | ACI-3024      | Preklinisk | 1 900      | 130       |
| Voyager       | Abbvie    | 2018 | AAV vektorer  | Forskning  | 1 119      | 69        |
| Denali        | Takeda    | 2018 | 3 kandidater  | Forskning  | 391*       | 50*       |
| Alector       | Abbvie    | 2017 | 2 antikroppar | Forskning  | 113*       | 100*      |
| Heptares      | Allergan  | 2016 | 3 kandidater  | Preklinisk | 1 125*     | 42*       |
| AC Immune     | Janssen   | 2015 | ACI-35        | Fas I      | 509        | okänd     |
| AstraZeneca   | Eli Lilly | 2014 | AZD3293       | Fas I      | 500        | 50        |
| Bionomics     | Merck     | 2014 | BNC375        | Preklinisk | 526        | 20        |
| Lundbeck A/S  | Otsuka    | 2013 | Lu AE58054    | Fas II     | 825        | 150       |
| Evotec        | Roche     | 2011 | MAO-B         | Fas I      | 820        | 10        |
| CoMentis      | Astellas  | 2008 | Plattform     | Fas I      | 780        | 100       |
| <b>Medel</b>  |           |      |               |            | <b>831</b> | <b>74</b> |
| <b>Median</b> |           |      |               |            | <b>780</b> | <b>60</b> |

Källa: Bolagsinformation och Carlsquare

Observera att de affärer som omfattar flera kandidater har delats med antal projekt som ingick i affären (värdena med \*). Här kan noteras att upfront är förhållandevis höga belopp, medan totalvärdena i vissa fall är något låga. Det beror på att forskningsprojekten har höga utbetalningar eftersom partnern finansierar forskningen. Väl i klinisk fas tas sedan projekten över och milstensbetalningar kan utgå. För värderingen av ALZ-101 kommer vi att använda medianvärdet på milstensbetalningarna i tabellen ovan avrundat nedåt till 750 miljoner USD. Ett avtal beräknas att genomföras efter avklarad fas I. Vi räknar konservativt med en upfront på omkring 40 miljoner USD under 2022 (varav en del förmodligen kommer att utbetalas direkt, en del i samband med att fas II inleds). Vi antar royalties på 13 procent av intäkterna.

Vi antar ytterligare milstensbetalningar i samband med inledning av fas III, NDA (ansökan om marknadsgodkännande) samt efter viss försäljning, se nedan.

### Royalties och licensintäkter (MSEK)



Källa: Carlsquare prognoser

## Toppförsäljning

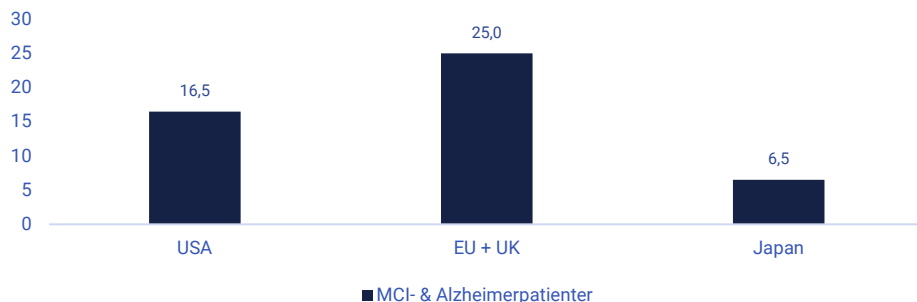
Alzinovas mål med att ta fram ett vaccin är att det ska kunna användas i en tidig preklinisk Alzheimers och på ett stort antal människor. I så fall måste priset vara måttligt eftersom det rör sig om en stor grupp människor. I USA räknar man med att 38,4 miljoner människor av en befolkning på 327 miljoner har förhöjda nivåer av beta-amyloid och kan befinna sig i preklinisk fas av sjukdomen. Det är nästan 12 procent av befolkningen som skulle kunna

Det bör nämnas att Bioartics BAN2401 började som ett forskningsprojekt med Eisai år 2005 till ett sammanlagt möjligt värde om 218 miljoner dollar. Av detta utgjorde 19 miljoner USD forskningsersättning för att ta fram antikroppen. När detta genomförts år 2007 fick Bioartics en upfront-betalning på 9 miljoner USD och Eisai tog över projektet. Royalties ligger på ett högt ensiffrigt procenttal. Eftersom detta var 14 år sedan tas det inte med som jämförelse då branschen förändrats kraftigt sedan dess.

ha nytta av att vaccineras. En behandling med antikroppar kan antas kosta runt 200 000 kronor om året enbart i läkemedelskostnader. Det innebär sjukhusbesök en till två gånger i månaden, så det är helt uteslutet för en så stor grupp patienter. I dagsläget går det att med en förhållandevis god tillförlitlighet ge diagnosen lindrig kognitiv störning på grund av Alzheimers (MCI) samt demens på grund av Alzheimers. Det forskas på metoder att mäta preklinisk Alzheimers med hjälp av biomarkörer i blodprov, men det är en teknik som inte finns på marknaden i dagsläget. Det är en förutsättning för att ALZ-101 skall kunna säljas i indikationen preklinisk Alzheimers.<sup>4</sup>

Eftersom diagnostiken inte existerar är det mer realistiskt att utgå från antal personer med de två senare faserna för att beräkna Alzinovas marknadspotential: lindrig kognitiv störning samt alzheimerdemens. Den första gruppen utgör ungefär 3,5 procent av befolkningen i USA. Den andra utgör 1,75 procent (Alzheimers Dement 2018; 14(3): 367-429, sid. 18.). Detta kan avrundas till 5 procent. Liknande förhållanden kan antas gälla på de största marknaderna som USA, EU, Storbritannien och Japan, som har en sammanlagd befolkning på omkring 960 miljoner. 5 procent av detta är 48 miljoner potentiella patienter. Denna befolkning åldras dessutom och vi bedömer att denna andel kommer att öka med 3 procent per år.

#### Förmodat antal patienter i dagsläget (miljoner)



Källa: Carlsquare prognoser

Det är emellertid mindre än hälften av dem som lider av alzheimerdemens som får diagnosen. Vad gäller MCI är andelen ännu mindre. I genomsnitt antas här att 20 procent av samtliga med MCI eller demens kommer att få en diagnos. Av dessa antas 40 procent få någon behandling. Då får vi en marknad för ALZ-101 på strax under 4 miljoner människor. Vi antar att andelen som får en diagnos kommer att öka med en procent om året eftersom nya diagnostiska metoder håller på att utvecklas.

Alzheimers är något som drabbar hela världen. Även de växande ekonomierna i Asien kommer förmodligen att vara viktiga marknader för Alzinova i framtiden, i synnerhet Kina. Eftersom det är svårt att bedöma framtida prisnivåer i exempelvis Kina utesluter vi dessa marknader från våra prognoser i nuläget.

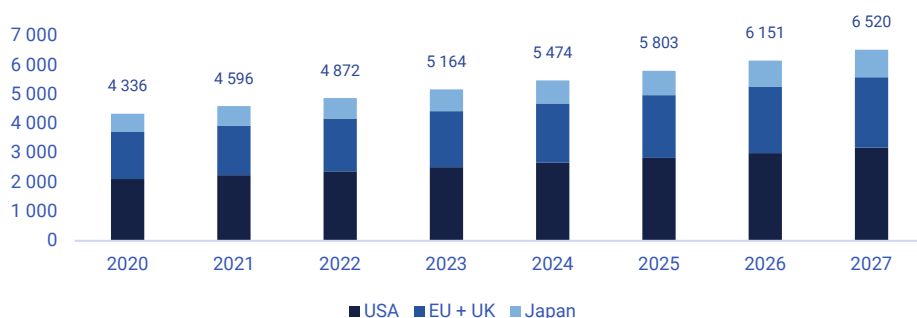
#### Priser på alzheimerläkemedel

Det senaste läkemedlet som godkändes mot Alzheimers är det symptomlindrande Namzaric från Allergan. Priset är ca 450 USD för en månads behandling i USA, alltså 5400 USD per år. Billigare än så kan knappast ett nytt sjukdomsmodifierande läkemedel antas vara. Här antas att ett vaccin kommer att vara 50 procent dyrare och kosta 8000 USD per år. Vi antar ett pris på 6000 USD i Japan och 4000 USD i EU och Storbritannien. Det ger ett genomsnittligt pris på 5650 USD per patient och år över hela marknaden. I verkligheten kan en patient behöva vaccineras flera gånger det första året för att sätta igång ett immun-svar.

<sup>4</sup> I framtiden kommer vi sannolikt att se olika marknader inom Alzheimer om amyloid-beta hypotesen visar sig vara riktig. Vacciner kommer förmodligen att användas från preklinisk Alzheimer och uppåt (där patienter är runt 60 år). Antikroppar som är avsevärt dyrare kommer att användas på patienter med MCI, lindrig kognitiv störning, som inte svarar på vaccin och andra läkemedel och förmodligen även på patienter i sista fasen av sjukdomen, demens. Dessa kommer i typfallet att vara över 70 år vid MCI och över 80 år vid demens.

Det kommer sannolikt att finnas få läkemedel mot Alzheimers på marknaden eftersom det finns få forskningsprojekt igång. Enligt en undersökning från 2019 finns det 132 läkemedel eller metoder som genomgår 156 prövningar inom Alzheimers (*J. Cummings et al., Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 5, 2019, 272-293*). Av dessa var 96 behandlingar sjukdomsmodifierande, varav 38 riktade sig mot amyloid-beta. I fas 3 kommer sannolikt enbart Aducanumab att godkännas. Av övriga sjukdomsmodifierande läkemedel mot amyloid beta kommer sannolikt mindre än 10 procent att nå hela vägen. Därför antas att högst fem läkemedel kommer att dela på marknaden när ALZ-101 antas nå denna. Vi gör ett förenklat antagande om en marknadsandel på 20 procent.

### Beräknad försäljningspotential



Källa: Carlsquare prognoser

Sammantaget ger dessa antaganden en potentiell högsta försäljning på ca 4,3 miljarder USD om läkemedlet vore på marknaden i dagsläget och bolaget hade sin hela marknadsandel. I verkligheten tar det flera år innan bolaget når 100 procent av sin marknadsandel. En tillväxttakt i toppförsäljningen om fyra procent per år antas (tre procent från ökning av antal patienter, en procent från ökat antal som får diagnos) samt en inflation på två procent per år. Toppförsäljningen 2034 som beräknas till 7 629 mUSD blir väldigt hög jämfört med andra läkemedel. Detta skall dock ställas mot att i storleksordningen 1000 miljarder USD läggs ned årligen på att behandla Alzheimers idag och denna siffra kommer att öka. Osäkerheten kring försäljningspotentialen är hög givet projektets tidiga skede. Innan ett läkemedel testats på människor och man bättre känner till säkerhets- och effektprofil går det inte att göra mer exakta antaganden.

### Sammanfattning av de viktigaste antagandena för ALZ-101

|                       | USA     | EU+UK   | Japan   |
|-----------------------|---------|---------|---------|
| Patienter (antal)     | 264 000 | 400 000 | 104 000 |
| Årlig tillväxt        | 4%      | 4%      | 4%      |
| Pris per år           | 8000    | 4000    | 6000    |
| Inflation per år      | 2%      | 2%      | 2%      |
| Förs.potential (mUSD) | 2112    | 1600    | 624     |
| På marknaden (år)     | 2029    | 2029    | 2029    |

Notera att antagandena gäller för 2020. Försäljningspotentialen ökar varje år med inflation och tillväxt i nya patienter. Källa: Carlsquare prognoser.

## Värdering

Som ett litet bioteknikföretag är Alzinovas affärsidé att göra vissa prekliniska och kliniska studier som tillsammans utgör ett paket som bevisar produktens nytta. Sedan gäller det att hitta en partner som kan finansiera resterande utveckling. Alzinovas mål är nu att genomföra en fas Ib för att sedan hitta en partner. Den beräknas starta andra kvartalet 2021 och ta minst ett år. Med en royalty på 13 procent, toppförsäljning på 4,3 miljarder USD och en årlig diskonteringsränta på 19,4 procent erhålls en riktkurs på 29,8 kr. Bull- och Bear-scenarion motsvarar 55,8 respektive 7,8 kronor.

## Avkastningskrav och diskonteringsränta

För att beräkna diskonteringsränta (WACC) är CAPM standard (capital asset pricing model). Vi antar en riskfri ränta på 0 procent, en marknadspremie 7,6 procent och en storlekspremie (Sp) på 4,6 procent i linje med svenska PWC: s "Riskpremien på den svenska aktiemarknaden" från juni 2020. Vi använder ett beta ( $\beta$ ) på 1,3. Re beräknas till 15,9 procent:

$$CAPM, re = rf + \beta(rm + Sp) = 0.0\% + 1.3 \times (7.6\% + 4.6\%) = 15.9\%$$

Företag som endast har ett läkemedelsprojekt inom biotech har högre risker än bolag med samma marknadsvärde inom mer traditionella branscher; dessa risker är kopplade till forskning och utveckling. Ett projekt som ännu inte uppnått klinisk fas anses i allmänhet vara behäftat med ytterligare risk. För att fånga upp dessa riskaspekter har vi lagt till en företagsspecifik premie på 3,5%; denna bör sjunka när bolaget går vidare i klinisk fas. Re med denna företagsspecifika premie beräknas till 19,4 procent.

$$re = 15,9\% + 3,5\% = 19,4\%$$

WACC-modellen beräknar den genomsnittliga kapitalkostnaden, vilken omfattar skuld och eget kapital. Eftersom vi antar att Alzinova endast kommer att finansieras med eget kapital är kapitalkostnaden lika med kostnaden för eget kapital. D är skuld, E är eget kapital, rd är kostnad för skuld och re kostnad för eget kapital. Vi antar att kostnaden för lån vore 15 procent årlig ränta:

$$WACC = \frac{D}{D+E} \times rd + \frac{E}{D+E} \times re = \frac{0}{1} \times 15\% + \frac{1}{1} \times 19,4\% = 19,4\%$$

Vi hänvisar dessutom till en undersökning från 2010 av Biostrat Biotech Consulting som frågade 242 olika branschpersoner om hur de värderade företag i biotechsektorn. De som använde rNPV använde i genomsnitt 18,6 procent i diskonteringsränta för tidig fas.5 Ren-sat för värden från medicinteknik erhålls en ränta på 19,1 procent.

## Övriga projekt: ALZ-201 samt diagnostik

ALZ-201 är en antikropp till skillnad från ALZ-101 som är ett vaccin. Den är inte prioriterad av Alzinova i nuläget. Det finns planer på att använda den för diagnostik vilket vore viktigt för vaccinet. Detaljerna kring detta har emellertid aldrig offentliggjorts. De viktigaste läkemedel under sen utvecklingsfas mot Alzheimers är just antikroppar så konkurrensen på detta område är större. Marknaden för alzheimerläkemedel är samtidigt enormt stor så det bör finnas utrymme för flera antikroppar (jämför exempelvis check-point-hämmare inom cancer). Ett ytterligare problem med ALZ-201 är att det är en antikropp från en mus. För att kunna använda den i människor måste den humaniseras eller göras kimerisk, det vill säga delar av den måste ersättas med mänskligt antikroppsmaterial. Annars är risken för stor att anti-läkemedels-antikroppar bildas (ofta benämnda ADA, eller anti-drug antibodies) som neutraliserar ALZ-201. Det innebär att ett helt prekliniskt utvecklingssteg måste genomföras för ALZ-201 innan kliniska studier skulle kunna komma i fråga.

20. Denna sammanfattas av värderingsfirman Avance: [https://avance.ch/ubercooluploads/2018/12/avance\\_biostrat\\_discount\\_survey.pdf](https://avance.ch/ubercooluploads/2018/12/avance_biostrat_discount_survey.pdf)

## Skattesats

Vi antar en skattesats på 20,6 procent. Den svenska bolagsskatten är idag 21,4 procent och kommer att minska till 20,6 procent från och med 2022.

## DCF: Värdering av summan av delarna

En riskjusterad kassaflödesvärdering baserad på ovanstående antaganden leder till nedanstående värdering:

### Värdering baserad på summan av delarna

|                                 | På marknaden | Toppförs. (mUSD) | LOA  | rNPV (mSEK) | Antaganden                          |
|---------------------------------|--------------|------------------|------|-------------|-------------------------------------|
| ALZ-101                         | 2029         | 7629             | 5,0% | 251         | USD 750m milstenar, 13 % royalties  |
| ALZ-201                         | -            | -                | -    | 0,0         |                                     |
| Allmänna kostnader              |              |                  |      | -11,3       | 4m om året till 2024                |
| Kassa                           |              |                  |      | 22,0        |                                     |
| Totalt                          |              |                  |      | 262         |                                     |
| Per aktie                       |              |                  |      | 33,6        | 7,781 miljoner aktier & teckningsr. |
| Antagen nyemission              |              |                  |      | 15,0        | 1,500 miljoner nya aktier           |
| Per aktie efter full utspädning |              |                  |      | 29,8        |                                     |

Källa: Carlsquare prognoser.

Vad gäller ytterligare finansiering så är vår bedömning att 15 miljoner kronor kommer att behöva tas in innan ett avtal kan tecknas. Vi utgår från en emissionskurs på 10 kronor och antar en emission på 1,5 miljoner aktier. Utöver att genomföra själva fas I så kommer Alzinova att behöva följa upp studien samt betala overheadkostnader under tiden. Efter denna sista nödvändiga finansiering **värderar vi Alzinova till 29,8 kronor per aktie i vårt grundscenario.**

## Känslighetsanalys

Känslighetsanalysen av värde per aktie utgår från grundscenariot baserad på en utlicensiering efter fas I. I vänsterkolumnen anges olika WACC. I raden ovanför anges olika toppförsäljningar.

### WACC vs försäljningspotential (miljarder USD)

|       | 2,3 | 4,3 | 6,3 |
|-------|-----|-----|-----|
| 16,4% | 26  | 26  | 43  |
| 19,4% | 23  | 30  | 36  |
| 22,4% | 21  | 30  | 31  |

Källa: Carlsquare prognoser

Värderingen är mer förhållandevis känslig för ändringar i WACC jämfört med ändringar i toppförsäljning, vilket beror på antagandet om en licensaffär efter fas I med medföljande upfront och milstensbetalningar som antas betalas ut oberoende av storleken på försäljningen.

## Bear-scenario och Bull-scenario

Vår Bull-och Bear-scenarion är framtåtriktade och baseras på möjliga framtida utvecklingar i bolaget.

I vårt Bull-scenario antar vi att den prekliniska fasen lyckas och höjer sannolikheten för att fas I-studien lyckas till 63,2 procent (vilket är det totala genomsnittet). Vi antar vidare att endast en miljon nya aktier måste ges ut i samband med emissioner innan ett licensavtal kan tecknas. **I vårt Bull-scenario är bolaget värt 55,8 kronor per aktie.**

I Bear-scenariot har vi istället antagit att bolaget blir försenat med ytterligare ett halvår, måste ge ut 2,5 miljoner nya aktier samtidigt som vi justerar ned sannolikheten för den



prekliniska fasen till 33 procent på grund av de upprepade förseningarna. Vi räknar med en upfront på 10 MUSD istället för 40. **I vårt Bear-scenario är bolaget värt 7,8 kronor per aktie.**

# Räkenskaper

## Resultaträkning (MSEK)

|                                          | 2018        | 2019        | 2020E       | 2021E       | 2022E       | 2023E        |
|------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Nettoomsättning                          | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 380,0        |
| Aktiverat arbete                         | 9,3         | 6,8         | 14,3        | 14,4        | 0,0         | 0,0          |
| Övriga rörelseintäkter                   | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0          |
| <b>Total intäkter</b>                    | <b>9,4</b>  | <b>6,8</b>  | <b>14,3</b> | <b>14,4</b> | <b>0,0</b>  | <b>380,0</b> |
| Övriga externa kostnader                 | -10,7       | -8,8        | -15,5       | -16,0       | -5,0        | 0,0          |
| Personalkostnader                        | -2,8        | -4,2        | -3,9        | -4,0        | -4,0        | -4,0         |
| <b>Rörelseresultat</b>                   | <b>-4,2</b> | <b>-6,2</b> | <b>-5,0</b> | <b>-5,6</b> | <b>-9,0</b> | <b>376,0</b> |
| Just. Rörelseresultat                    | -13,5       | -13,0       | -19,4       | -20,0       | -9,0        | 376,0        |
| Valutakursvinst                          | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0          |
| Ränteintäkter                            | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0          |
| Räntekostnader                           | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0          |
| <b>Resultat efter finansiella poster</b> | <b>-4,2</b> | <b>-6,2</b> | <b>-5,0</b> | <b>-5,6</b> | <b>-9,0</b> | <b>376,0</b> |
| Just. EBT                                | -13,5       | -13,0       | -19,4       | -20,0       | -9,0        | 376,0        |
| Skatt                                    | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | -53,6        |
| <b>Resultat efter skatt</b>              | <b>-4,2</b> | <b>-6,2</b> | <b>-5,0</b> | <b>-5,6</b> | <b>-9,0</b> | <b>322,4</b> |

Källa: Carlsquare Prognoser

## Balansräkning (MSEK)

|                                                       | 2018        | 2019        | 2020E       | 2021E       | 2022E       | 2023E        |
|-------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <u>Anläggningstillgångar</u>                          |             |             |             |             |             |              |
| Balanserade utgifter för utvecklings-<br>verksamheten | 21,0        | 27,8        | 42,1        | 56,5        | 61,0        | 61,0         |
| Patent                                                | 1,5         | 1,6         | 1,6         | 1,6         | 1,6         | 1,6          |
| <b>Summa anläggningstillgångar</b>                    | <b>22,5</b> | <b>29,4</b> | <b>43,8</b> | <b>58,2</b> | <b>62,7</b> | <b>62,7</b>  |
| <u>Omsättningstillgångar</u>                          |             |             |             |             |             |              |
| Varulager                                             | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0          |
| Kundfordringar och andra fordringar                   | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0          |
| Alla övriga fordringar                                | 1,2         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4          |
| Kassa och bank                                        | 42,4        | 33,7        | 15,9        | 10,9        | 1,9         | 324,4        |
| <b>Summa omsättningstillgångar</b>                    | <b>43,6</b> | <b>34,1</b> | <b>16,3</b> | <b>11,3</b> | <b>2,3</b>  | <b>324,7</b> |
| <b>Summa tillgångar</b>                               | <b>66,1</b> | <b>63,5</b> | <b>60,1</b> | <b>69,5</b> | <b>65,0</b> | <b>387,4</b> |
| <u>Eget kapital</u>                                   |             |             |             |             |             |              |
| Aktiekapital                                          | 2,0         | 2,0         | 2,0         | 2,4         | 2,4         | 2,4          |
| Fond för utvecklingsutgifter                          | 18,9        | 25,7        | 40,1        | 54,1        | 58,6        | 58,6         |
| Balanserat resultat                                   | 42,9        | 31,4        | 13,6        | 8,6         | -0,4        | 322,0        |
| <b>Summa eget kapital</b>                             | <b>63,8</b> | <b>59,1</b> | <b>55,6</b> | <b>65,0</b> | <b>60,5</b> | <b>383,0</b> |
| <u>Långfristiga skulder</u>                           |             |             |             |             |             |              |
| Övriga långfristiga skulder                           | 0,8         | 0,8         | 0,8         | 0,8         | 0,8         | 0,8          |
| <b>Summa långfristiga skulder</b>                     | <b>0,8</b>  | <b>0,8</b>  | <b>0,8</b>  | <b>0,8</b>  | <b>0,8</b>  | <b>0,8</b>   |
| <u>Kortfristiga skulder</u>                           |             |             |             |             |             |              |
| Leverantörsskulder                                    | 0,0         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4         | 0,4          |
| Övriga kortfristiga skulder                           | 0,5         | 0,6         | 0,6         | 0,6         | 0,6         | 0,6          |
| Upplupna kostnader och förutbe-<br>talda intäkter     | 1,0         | 2,6         | 2,6         | 2,6         | 2,6         | 2,6          |
| <b>Summa kortfristiga skulder</b>                     | <b>1,5</b>  | <b>3,6</b>  | <b>3,6</b>  | <b>3,6</b>  | <b>3,6</b>  | <b>3,6</b>   |
| <b>Summa eget kapital och skulder</b>                 | <b>66,1</b> | <b>63,5</b> | <b>60,1</b> | <b>69,5</b> | <b>65,0</b> | <b>387,4</b> |

Källa: Carlsquare Prognoser

### Kassaflöde (MSEK)

|                                                    | 2018        | 2019        | 2020E        | 2021E        | 2022E       | 2023E        |
|----------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| <u>Den löpande verksamheten</u>                    |             |             |              |              |             |              |
| Resultat efter finansiella poster                  | -4,2        | -6,2        | -5,0         | -5,6         | -4,5        | 376,0        |
| Justeringar                                        | 0,0         | 0,0         | 0,0          | 0,0          | 0,0         | -53,6        |
| Förändring varulager                               | 0,0         | 0,0         | 0,0          | 0,0          | 0,0         | 0,0          |
| Förändring rörelsefordringar                       | 0,2         | 0,1         | 0,0          | 0,0          | 0,0         | 0,0          |
| Förändring rörelseskulder                          | 0,0         | 2,1         | 0,0          | 0,0          | 0,0         | 0,0          |
| <b>Kassaflöde från den löpande verksamheten</b>    | <b>-4,0</b> | <b>-4,0</b> | <b>-5,0</b>  | <b>-5,6</b>  | <b>-4,5</b> | <b>322,4</b> |
| <u>Investeringsverksamheten</u>                    |             |             |              |              |             |              |
| Investeringar i immateriella anläggningstillgångar | -9,4        | -6,9        | -14,3        | -14,4        | -4,5        | 0,0          |
| <b>Kassaflöde från investeringsverksamheten</b>    | <b>-9,4</b> | <b>-6,9</b> | <b>-14,3</b> | <b>-14,4</b> | <b>-4,5</b> | <b>0,0</b>   |
| <u>Finansieringsverksamheten</u>                   |             |             |              |              |             |              |
| Nyemission, nettolikvid                            | 37,9        | 2,2         | 1,5          | 15,0         | 0,0         | 0,0          |
| Nettoförändring lån och krediter                   |             |             |              |              |             |              |
| <b>Kassaflöde från finansieringsverksamheten</b>   | <b>37,9</b> | <b>2,2</b>  | <b>1,5</b>   | <b>15,0</b>  | <b>0,0</b>  | <b>0,0</b>   |
| <b>Periodens kassaflöde</b>                        | <b>24,5</b> | <b>-8,6</b> | <b>-17,8</b> | <b>-5,0</b>  | <b>-9,0</b> | <b>322,4</b> |
| Likvida medel vid periodens början                 | 17,9        | 42,4        | 33,7         | 15,9         | 10,9        | 1,9          |
| Likvida medel vid periodens slut                   | 42,4        | 33,7        | 15,9         | 10,9         | 1,9         | 324,4        |

Källa: Carlsquare Prognoser

## Friskrivning

Carlsquare AB, [www.carlsquare.se](http://www.carlsquare.se), nedan benämnt Carlsquare, bedriver verksamhet avseende Corporate Finance samt Equity Research och publicerar därvid bl.a. information om bolag och däribland analyser. Informationen har sammanställts utifrån källor som Carlsquare bedömer som tillförlitliga. Carlsquare kan dock inte garantera informationens riktighet. Ingenting som skrivs i analysen ska betraktas som en rekommendation eller uppmaning att investera i något som helst finansiellt instrument, option eller liknande. Åsikter och slutsatser som uttrycks i analysen är avsedd endast för mottagaren.

Innehållet får inte kopieras, reproduceras eller distribueras till annan person utan skriftligt godkännande av Carlsquare. Carlsquare ska inte hållas ansvariga för vare sig direkta eller indirekta skador som orsakats av beslut fattade på grundval av information i denna analys. Investeringar i finansiella instrument ger möjligheter till värdestegringar och vinster. Alla sådana investeringar är också förenade med risker. Riskerna varierar mellan olika typer av finansiella instrument och kombinationer av dessa. Historisk avkastning ska inte betraktas som en indikation för framtida avkastning.

Analysen riktar sig inte till U.S. Persons (så som detta begrepp definieras i Regulation S i United States Securities Act och tolkas i United States Investment Companies Act 1940) och får inte heller spridas till sådana personer. Analysen riktar sig inte heller till sådana fysiska och juridiska personer där distributionen av analysen till sådana personer skulle innebära eller medföra risk för överträdelse av svensk eller utländsk lag eller författning.

Analysen är inte en så kallad Uppdragsanalys.

Carlsquare kan eller kan inte ha ett ekonomiskt intresse avseende det som är föremål för denna analys. Carlsquare värdesätter säkerställandet av objektivitet och oberoende, och har för detta upprättat rutiner för hantering av intressekonflikter.

Analytikern Richard Ramanius äger aktier i det analyserade bolaget. Analytikern Markus Augustsson äger inte aktier i det analyserade bolaget. Konsulten Ulf Boberg äger inte aktier i det analyserade bolaget. Carlsquare har upprättat och följer interna riktlinjer för egen handel, vilka baseras på Svenska Fondhandlare Föreningens riktlinjer för egen handel i värdepapper.